

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

DETRÜSÖR AŞIRI AKTİVİTESİNİN TEDAVİSİNDE PROPİVERİN VE  
TROSPİYUM'UN ÜRODİNAMİK VE SEMPTOMATİK KARŞILAŞTIRILMASI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadir SAVAN

Dr. Özlem ÖZGÜR GÜRSOY

(Uzmanlık Tezi)

İstanbul, 2008



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

DETRÜSÖR AŞIRI AKTİVİTESİNİN TEDAVİSİNDE PROPİVERİN VE  
TROSPİYUM'UN ÜRODİNAMİK VE SEMPTOMATİK KARŞILAŞTIRILMASI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadir SAVAN

Dr. Özlem ÖZGÜR GÜRSOY

(Uzmanlık Tezi)

İstanbul, 2008

## ÖNSÖZ

Asistanlık sürem boyunca bilgi, düşünce ve deneyimleriyle yetişmemde büyük emekleri bulunan, hedeflerime ulaşmama yardım eden değerli hocam Klinik Şefi Sayın Doç. Dr. Kadir SAVAN'a,

Tezimin oluşumunda ve yönlendirilmesinde katkılarını ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Klinik Şef Vekili Sayın Op. Dr. Levent YAŞAR'a,

Engin bilgisi, sabrı ve samimiyeti ile en zor zamanlarımda bana destek veren, her zaman şükranla anacağım Başasistan Op. Dr. Murat EKİN'e,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım uzman doktorlara; birlikte çalışmaktan zevk aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, tüm ebe ve hemşirelere, sağlık personellerine,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan aileme ve eşim Haluk Hüseyin GÜRSOY'a

Sonsuz teşekkür eder, şükran duygularımı sunmayı bir borç bilirim.

Saygılarımla  
Dr. Özlem ÖZGÜR GÜRSOY  
İstanbul-Ağustos 2008

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	2
GEREÇ VE YÖNTEM .....	45
BULGULAR .....	47
TARTIŞMA .....	62
ÖZET.....	67
KAYNAKLAR .....	68
EKLER .....	73

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Üriner inkontinans International Continence Society'nin (ICS) tanımına göre 'sosyal veya hijyenik bir problem haline gelen, objektif olarak gösterilebilen istem dışı idrar kaçırma şikayeti' dir (1).

Prevalansı çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre %9 ila 72 arasında değişse de en yaygın kabul edilen %10-40'dır. Yaşla beraber görülme sıklığı giderek artar (2).

Üriner inkontinansı olan hastalarda ıslaklık hissi, enfeksiyona yatkınlık, sosyal izolasyon , depresyon ve buna bağlı olarak üretkenliğin kaybı, ailesel ve toplumsal hizmet kaybı ve seksüel yaşamın bozulması ile karşı karşıya kalınır. Bu durumu önlemek için hastaların birçok sosyal ve fizik aktivitelerini, hatta sıvı alımlarını bile kısıtladıkları bilinmektedir.

Hastalığın maliyeti çok yüksek rakamlara ulaşırken, bu maliyetin yarısı tedavi için değil, bu hastalıkla yaşamak için kullanılmaktadır (bez, giysi...v.b.) (3).

Aşırı aktif mesane (AAM) sendromu ICS'in 2002'deki tanımlamasına göre 'septomları açıklayabilecek patolojik ya da metabolik durumların yokluğunda, sıkışma inkontinansı ile birlikte veya sıkışma inkontinansı olmaksızın, genellikle sık idrara çıkma ve gece idrara çıkma ile birlikte olan sıkışma hissi' şeklindedir (1). 40 yaş üzerindeki erişkinlerde AAM'nin prevalansı %11-22 iken, yaşla birlikte prevalansı artar, 70'li yaşlarda % 40'lara ulaşır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 2000 yılında AAM tanısı alan toplam hasta sayısı 34 milyon, yıllık toplam maliyet 12.6 milyar dolar, hasta başına maliyeti ise 267 dolar / yıl olarak açıklandı (4).

Detrüsör insitabilitesi veya 2002'de ICS tarafından yapılan yeni adlandırma ile detrüsör aşırı aktivitesi ise aşırı aktif mesane sendromunun nedenlerinden biri olup dolum fazında istemsiz gelişen ve inhibe edilemeyen detrüsör kontraksiyonları ve bunun sonucu gelişen üriner yakınmalarla karakterize klinik durumdur (1). Çok çeşitli tedavi seçenekleri mevcut olsa da en yaygın kullanılan medikal tedavidir.

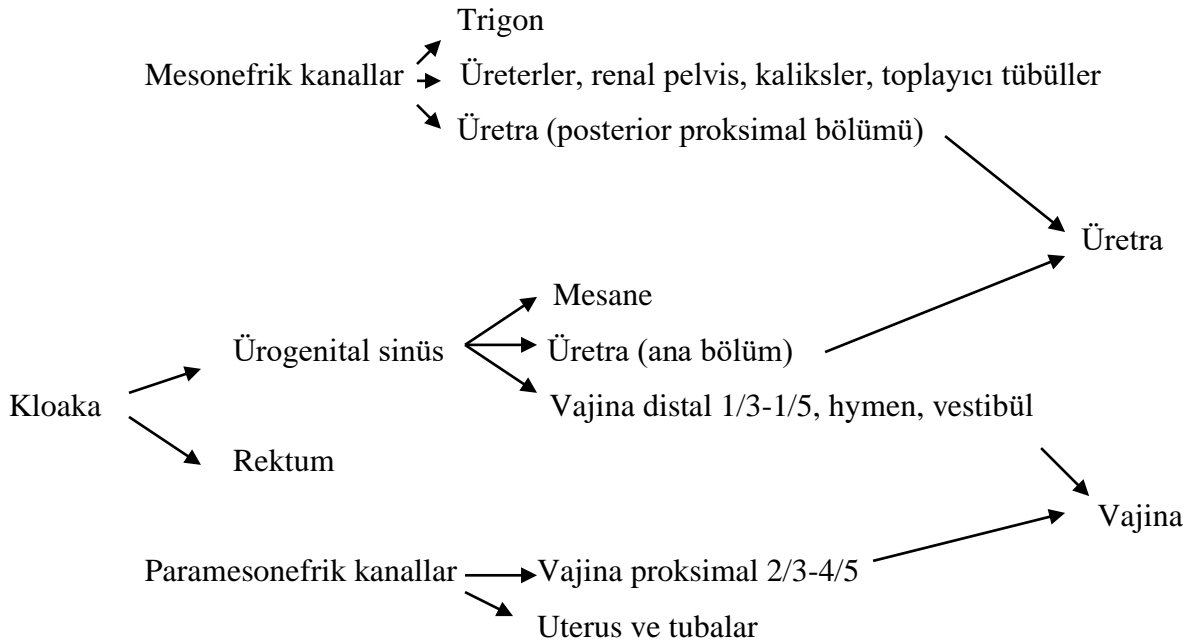
Çalışmamızın amacı ürodinamik detrüsör aşırı aktivitesi saptanan hastalara; şu an en sık kullanılan antikolinerjiklerden; trospiyum klorür ile propiverin hidroklorürün etkinliklerinin ürodinamik ve semptomatik olarak karşılaştırılması ve yan etkilerinin hasta uyumu üzerine etkilerinin gösterilmesidir.

## II. GENEL BİLGİLER

Üriner kontinans; idrarın yeterli miktarda depolanıp, uygun zaman aralıkları ile istemli olarak boşaltılması olarak tanımlanır. Kontinans mekanizması; anatomik, nörolojik ve fonksiyonel etkenlere bağlıdır. Bu nedenle santral ve periferik sinir sistemi, mesane, üretra, pelvik kas ve bağ dokusu yapı ve işlevleri normal olmalıdır. Bu yapıların birbirleri ile olan ilişkilerinin anlaşılması için embriyolojik gelişimleri, anatomik ilişkileri, fizyolojik mekanizması ve nörolojik ileti sisteminin bilinmesi gerekir.

### EMBRYOLOJİ

Embriyolojik gelişim ektoderm, endoderm ve mezodermal hücrelerin farklılaşması ile meydana gelir. Yolk kesesini döşeyen endodermin bir kısmı invagine olarak 4. haftada önbarsak, ortabarsak ve sonbarsağı oluşturur. Sonbarsaktan gelişen kloaka; rektal ve ürogenital kanalın ortak son bölümünü oluşturur. 4. ile 6. gestasyonel haftalar arasında ürorektal septum kloakayı primer ürogenital sinüs (ön) ve anorektal kanal (arka kısım) olmak üzere ikiye ayırır. Ürogenital sinüs mesane, üretra ve vajina olarak farklılaşırken mezonefrik kanallar; ürogenital sinüsün arka-lateral duvarı ile birleşerek birlikte mesaneyi oluştururlar. Mesanenin, mezonefrik kanallar tarafından oluşturulan kısmına trigon adı verilir. Böylece mesanenin üst kısmı yolk kesesinden geliştiği için endoderm ile döşeli iken, trigon mezonefrik kanaldan geliştiği için mezodermal kökenlidir, ancak ilerleyen haftalarda trigon endodermal epitelyal hücrelerle kaplanır (Tablo 1) (5).



**Tablo 1. Ürogenital sistemin embriyolojik gelişimi**

## FONKSİYONEL ANATOMİ

### **Pelvik Taban Anatomisi**

Pelvis; abdominopelvik boşluğun linea terminalis altında kalan bölümüdür. Linea terminalisi; krista pubika , pekten pubis, linea arkuata, sakrumun ala ve promontoryumu seviyesinden çizilen çizgidir. Majör pelvis; linea terminalisin üstünde kalan, minör pelvis (gerçek pelvis) ise altında kalan kısımdır. Pelvis altta pelvik diafram ile sınırlıdır. Pelvik diafram, pelvisin tabanını meydana getirir ve pelvisi perineden ayırır.

Pelvik tabana kranialden bakıldığı zaman, önde simfizis pubis, arkada sakrum ve yanlarda spina iskiadikaların sınırladığı eşkenar dörtgen şeklindedir. Spina iskiadikalar arasından geçen çizgi, pelvik tabanı ön ve arka olarak ikiye ayırır. Pelvik tabanı oluşturan yapılar, periton ile vulva cildi arasında yer alıp, yukarıdan aşağıya doğru periton, pelvik visera, endopelvik fasya, levator ani kası, perineal membran ve yüzeysel genital kaslardır. Bu yapıların desteğini, kemik pelvis ve pelvis kasları ile olan bağlantılardan sağlar. Bu destek yapılar pasif ve aktif olarak ikiye ayrılır. Pasif destek yapıları; kemik pelvis (sakrum, koksiks, pelvis koksa) ve bağ dokusu (parietal fasya, arkus tendineus levatoris ani (ATLA), arkus tendineus fasya pelvis (ATFP), viseral fasya) oluştururken, aktif destek yapıları; kaslar (levator ani) ve sinirler (pudental sinir ve sakral pleksus) meydana getirir.

### **1. Kemik pelvis**

İlium, iskiüm ve pubisten oluşan 2 koksa kemiğinin arkada sakrum ve koksiksin birleşmesi ile meydana gelir. Pelvik organları koruyucu rolü belirgin iken, destekleyici rolü azdır. Pelvik tabanını oluşturan ana yapılar: m.levator aninin anterior kısmı ve koksigeus kası direkt kemik pelvise yapışırlar.

### **2. Bağ dokusu (Endopelvik Fasya)**

Kollajen, fibroblast, elastin, düz kas hücreleri, nörovasküler ve fibrovasküler liflerden oluşup, şekilsiz olan viseral organlara şekil verip, pelvik duvara asılı durmalarını sağlar ve kas kuvvetlerini kemik pelvise aktarır. Kollajen, hem yapısal dayanıklılık sağlar, hem de elastik özelliği darbe emilmesini ve kaslar gerildikten sonra eski şekillerini almalarını sağlar. Bu dinamik yapısı sayesinde, cerrahi sonrası yara iyileşmesinde ve hormonal değişikliklerde yeniden yapılanma (remodeling) oluşturabilir. Sınırları belirgin, nörovasküler paketleri çevreleyen yoğunlaşmış bağ dokusu yapılarına ligament, sınırları belli olmayan yaygın bağ dokusuna ise endopelvik fasya denir. Endopelvik fasyanın üzeri parietal periton ile kaplı olup, uterin arterin proksimal kısmından başlayarak, vajina ve levator ani'ye kadar uzanıp, onlarla

kaynaşır. Uterusu pelvik yan duvara bağlayan kısmına parametrium (kardinal-uterosakral ligament kompleksi), vajinayı bağlayan kısmına paracolpium denir (puboservikal ve rectovajinal fasya). Uterus ve vajen apeksinin desteklenmesinde en önemli yapı olan kardinal ligament (Mackenrodt bağı), bilateral uterus istmus ve serviks hizasında başlayıp, arkada sakrouterin ligamentler ile birleşerek pelvik yan duvara uzanır. Puboservikal fasya; mesane duvarı ile vajen ön duvarı fasyalarının birleşmesi ile oluşup, vajen ön duvar desteğini sağlar. Proksimalde kardinal-uterosakral ligament kompleksi, distalde periüretal fasya, laterallerde endopelvik fasya ile birleşir. Rektovajinal fasya posterior vajinal fasya ile prerektral fasyanın birleşmesi ile oluşup, proksimalde kardinal-uterosakral ligament kompleksi, distalde perineal cisime bağlanır; böylece arka vajina ve perineal destek sağlar.

Pelvik duvarın fasyası m. obturator internus ve priformisin üzerini döşeyen fasyadır. ATLA obturator fasyanın kalınlaşmasıyla oluşur ve ön tarafta pubik ramusa, arkada ise spina iskiadikaya uzanır. M.levator aninin büyük kısmı buradan kaynaklanmaktadır. ATRP pelvik diyaframın üzerinde bulunan ve simfisis pubisin alt kısmından spina iskiadikaya kadar uzanan endopelvik fasyanın kalınlaşması ile oluşan beyaz banda denir.

### **3. Pelvik taban kasları**

Pelvik taban kasları 3 tabakadan oluşur: üst, orta ve alt tabaka. Üst tabakayı levator ani kas grubu olan m. pubokoksigeus (puboviseral kısım) ve m. iliokoksigeus (diafragmatik kısım) ile m. koksigeus oluşturur. Levator plak ise, anüs ile koksiks arasında m. pubokoksigeusun posterior lifleri ile m. iliokoksigeusun birleşmesi sonucu oluşur ve ayakta iken horizontal düzlemde olup, rektumu ve üst 2/3 vajeni destekler.

Pelvik diafram arasında bulunan üretra, vajina ve rektumun geçtiği boşluğa ürogenital hiatus denir. Ürogenital hiatus; önde pubik kemikler ve levator ani kasları, arkada perineal cisim ve eksternal anal sfinkter ile desteklenir. Levator aninin pubokoksigeus ve pubokoksigeusa ait bir kas uzantısı olan puborektalis kasının tonik aktivitesi ile ürogenital hiatus kapanırken üretra, vajina ve rektum komprese eder, pelvik taban ile organları sefalik yöne doğru çeker. Pelvik diaframın en kuvvetli kası olan puborektalisin kasılması ile daha dar bir anorektal açı (ortalama 80 derece; normal aralığı 60-105 derece) ve horizontal bir levator tabaka oluşur. Kasların tonusunun azalması durumunda ürogenital hiatus açılır, anorektal açı genişler ve levator tabakası sarkar. Pubokoksigeus kasının bazı lifleri, eksternal üretral sfinktere katılıp, sonrasında perineal yapıya katkı sağlar. Stres halinde, rektus abdominis ve pubokoksigeus kaslarının kasılmalarıyla artan basınç, abdominal boşluktan proksimal üretraya iletilerek, stres kontinans sağlanır. İliokoksigeus ve koksigeus kasları pelvik yan duvarları

arasındaki potansiyel boşluğu kapatır. Levator ani bu fonksiyonları; devamlı tonusu sağlayan, yavaş kasılan tip 1 lifler ile istemli kasılmayı sağlayan hızlı kasılan tip2 lifleri barındırması ile meydana getirir. Tip 1 lifler ayakta dururken, ürogenital hiatusun kapanmasını ve pelvik viseranın pasif bağ dokusu desteği üzerindeki yükün azaltılmasını sağlar. Tip 2 lifler ise hapşırma veya öksürme gibi stres oluşan durumlarda karın içindeki ani basınç değişimlerine hızlı yanıt veren liflerdir. Levator ani kas grubu liflerinin çoğunluğu tip 1 oluştururken, perianal ve periüretal kısımlarda ise tip 2 lifler mevcuttur.

Pelvik fasya ve ligamentlerinin, sürekli olan abdominal basınç karşısında esnemelerini engelleyen faktör, pelvik taban kaslarının sürekli tonik kontraksiyonu ile pelvik tabanı kapatması ve pelvik organların ağırlığını taşıması yoluyla bağ dokusunun gerilmesini engellemesidir.

Pelvik tabanının orta kas tabakasını anüsün uzun kası oluşturur. Dikey yerleşimli olup, efor sırasında mesane boynunun kapanmasını sağlar.

Ürogenital diafram (perineal membran) ise; üretra, vajen ve rektumun distal kısımlarını sarıp pelvik diaframın altında ve pelvik çıkımın anteriorunda yer alır ve alt tabaka kaslarından meydana gelir. M. iskiokavernosus, m. bulbokavernosus, m. transversus perinei superficialis ve m. transversus perinei profundus tarafından meydana getirilen yapının posterior üçgende karşılığı yoktur, yerine anüs etrafında yer alan eksternal anal sfinkter ve iskiorektal fossalar bulunmaktadır.

Perineal cisim (santral perineal tendon) m. bulbokavernosus , eksternal anal sfinkter ve süperfisyel transvers perineal kasın tendonlarının yapışması ile oluşur. Pelvik desteğe katılımı çok azdır. Levator ani kasının yukarı doğru perineal cisimi çekmesi ile perineal membranın devamlılığı sağlanır.

#### **4. Sinirler**

Üç ve dördüncü sakral sinir motor kökleri ve pudental sinir aracılığı ile pelvik taban kasları ve üretrayı kontrol ederek kontinans mekanizmasına katkıda bulunurlar.

Endopelvik fasyanın pelvik yan duvarlara bağlantısı; pelvik organ prolapsusunu tariflerken nirengi noktasını oluşturur. National Institutes of Health (NIH) Terminology Workshop for Researchers in Female Pelvic Disorders'a (6) göre pelvik organ prolapsusu üçe ayrılır:

1. Apikal veya uterine prolapsus: serviks veya vajinal apeksin anterior ve posterior bağlantılarının arasından prolapsusu

2. Anterior prolapsus: vajinanın anterior kısmının prolapsusu
3. Posterior prolapsus: vajinanın posterior kısmının prolapsusu

Anterior prolapsus; ayrılma sistoseli ve gerilme sistoseli olarak ikiye ayrılır. Fasyanın ATFP ve ATLA vasıtası ile pelvik duvara asıldığı destek dokunun harabiyeti ile "lateral tipte" (paravajinal) sistosel- ayrılma sistoseli oluşurken, orta hat duvar defektleri sonucu "santral tipte" sistosel - gerilme sistoseli meydana gelir. Lateral defektlerde, tipik olarak vajinal rugalar silinmemiştir.

Ön vajinal segmenti destekleyen temel anatomik yapı puboservikal fasya (PSF) (vezikovajinal septum), arka duvarın destekleyici yapısına rektovajinal septum veya rektovajinal fasya (RVF) (Denonvilliers fasyası) denilir.

Vajen %20 üst kısmının ve uterusun desteklenmesini sağlayan uterosakral ligamentler zayıflayınca uterus, vajene doğru düşmeye başlar. Uterus desensusunun artması, vajenin aşağı doğru çekilerek PSF ve RVF'da yırtılmalara yol açar. Sonuçta uterusun ve vajinal prolapsus ortaya çıkar. Sürecin şiddetine bağlı olarak hafif derecede bir yer değiştirmeden total uterusun prolapsusa kadar değişik derecelerde desensus izlenebilir.

### **Alt Üriner Sistem Anatomisi**

Mesane depolama ve boşaltma (işeme) fonksiyonu olan içi boş 4 tabakadan oluşan bir organdır. Mesane iç yüzeyini döşeyen mukoza çok katlı transizyonel hücreli epitel (üroepitel) olup, sadece pasif bir bariyer değil, bölgesel mekanik ve kimyasal uyarılara cevap veren duysal afferent bir nöron gibi çalışır. Üroepitel 3 tabakadan oluşur. En dışta heksogonal yapıdaki şemsiye hücreleri, ortada intermediate hücre tabakası, en dışta basal lamina üzerine oturan basal hücre tabakası yer alır. Bununla birlikte idrar geçişini önlemek için 3 koruyucu tabaka mevcuttur; şemsiye hücrelerinin yüzeyini döşeyen glikosaminoglikan tabaka ve hücrelerin yüzeyini örten üroplakin plakları ile şemsiye hücreleri arasındaki sıkı bağlantılardır (zonula okludens). Mukoza mesane gövdesi boyunca gevşek ve gerilebilme özelliğine sahipken, trigonda kasa yapıdır. Bunun dışında lamina propria, longitudinal, sirküler ve spiral liflerin gelişi güzel dizilimi ile oluşan düz kas tabakası ve en dışta da fibröz dokudan oluşan seroza veya adventisya bulunur. Mesane düz kası embriyolojik ve fonksiyonel olarak detrusör ve trigon olmak üzere iki farklı yapıdan oluşur. Detrusör kasının birbirlerini serbestçe çaprazlayan düz kas demetleri, mesane boynunda dairesel şekil alarak fonksiyonel bir sfinkter özelliği kazanır. Bu kas ağının kontraksiyonu ile mesane çapı her yönden azalır. İki üreter orifisi ve üretra orifisinin birleştiği bölgeye trigon denir. Trigon iki kas tabakasından oluşur;

'derin trigon' detrüsör düz kasının, 'yüzeyel trigon' ise ureter kaslarının uzantısıdır. Mesane boynu; mesane tabanında, uretra lümeninin, trigon ve uretra meatusunu çevreleyen, kalınlaşmış detrüsör kasının içinden geçtiği bölgedir. Mesane boynunda detrüsör kası, dışta longitudinal, ortada sirküler ve içte longitudinal olarak dizilmiş 3 tabaka halinde bulunur. Longitudinal düz kas tabakaları eksternal uretral meatusa kadar uzanırken, miksiyonda uretranın kısılmasını sağlarlar. Ortadaki sirküler tabaka ise önden at nalı gibi mesane boynunu sararak internal uretral sfinkteri oluşturur. Mesane boynu kasları ile uretranın başlangıcı arasında belirgin bir sınır yoktur.

Kadın uretrası 4 - 5 cm uzunluğunda, çapı 8-9 mm olan fibromusküler bir yapı olup, mesaneden aşağı doğru uzanan tübüler bir organdır. Düz ve çizgili adaleler, bağ dokusu, mukoza ve submukozanın kombinasyonu fonksiyonel bir uretral sfinkter için gereklidir. Longitudinal plikalar oluşturan mukoza ve vasküler submukozal doku karşı karşıya gelerek uretra lümenini kapatır ve dolum fazında idrar kaçışına engel olur. Proksimalinde yer alan mukozayı, mesane ile devam eden çok katlı değişici epitel oluşturur iken, distal bölümü keratinize olmayan, çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Düz kas lifleri, uretranın hareketli olan proksimal kısmındadır. Submukozal damarlar da uretral kapanmayı sağlar ve uretranın arteryel basıncının kesilmesi uretranın istirahat tonusunun azalmasına neden olur.

Üretra sfinkteri internal ve eksternal olarak ikiye ayrılmıştır. İnternal sfinkter mesaneden uzanan sirküler düz kas lifleri ile bağ dokusundan oluşur. Aslında gerçek bir anatomik sfinkter olmayıp, mesane boynu ile proksimal uretranın birleşim yeridir. Sabit bir istirahat tonusuyla uretra kapanma basıncını sağlar ve pasif kontinansa katkıda bulunur. Burada kapanma, detrüsör tarafından sağlanır. Bu nedenle buraya "detrüsör halkası" denir. Eksternal uretral sfinkter mesane boynunun 1.8cm distalinde, 1.5 cm uzunluğunda çizgili kas yapısındadır. Üretranın 1/3 ortasını sarar ve 3 bölümü vardır: proksimalde sirküler band yapısındaki **sfinkter uretra**, distalde kasın vaginal duvara bağlandığı **üretrovaginal sfinkter** ve en distalde perineal membrana bağlanan **kompresör uretra** bulunur.

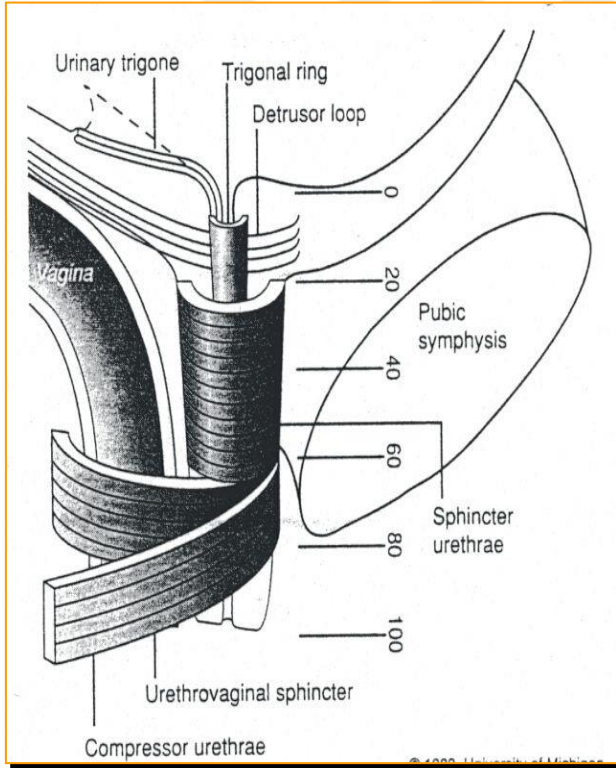
Pelvik sinirle uyarılan, yavaş kasılan liflerden oluşan, intramural sfinkter uretra lifleri, istirahat esnasında uzun süreli kasılı kalarak, uretra tonusunun sürdürülmesinden sorumludur. Üretranın distal kısmında, onu önden bant gibi saran (periüretral) kompresör uretra ve uretravaginal sfinkter kasları, pudental sinirle uyarılan, hızlı kasılan ve çabuk yorulan liflerden oluşup, abdominal basınç artışlarında refleks yoldan kasılarak, uretral basınç artışını güçlendirmektedir.

1986'da DeLancey'nin çalışmaları ile periüretral anatomi daha iyi anlaşılmıştır (7).

Burada üretra 5 kısma bölünmüştür (Tablo 2-Şekil 1).

<u>Yerleşim(%)</u>	<u>Üretra Bölgesi</u>	<u>Yapılar</u>
0-20	İntramural	İnternal üretral meatus Detrüör halkası
20-60	Orta üretra	Çizgili üretral sfinkter kası Düz kas
60-80	Ürogenital diyafram	Kompressör üretra kası Üretrovaginal sfinkter Düz kas
80-100	Distal üretra	Bulbokavernöz kası

**Tablo 2. Üretra topografisi, üretral ve parüretral dokular**



**Şekil 1. Üretra topografisi**

Puboüretral ligament; pubisi üretra orta bölümüne bağlayan, levator fasyasının uzantısı olup, birlikte midüretral kompleksi oluştururlar. Bu bölümün proksimalindeki üretra, pasif kontinanstan sorumlu iken, distalindeki kısmı basit bir kanal görevi görüp, rezeksiyonunda belirgin üriner inkontinansa neden olmaz. Üretreopelvik ligamentler, periüretral ve levator

fasyasının birleşmesi ile oluşup, lateralde arkus tendineusa bağlanırlar. Mesane boynu ve proksimal üretranın destekleyip, pasif kontinansı sağlarlar.

Posterior üretrovezikal açı 90-120°, üretranın vücudun vertikal eksenine ile olan açısı 30°'dir (inklinasyon açısı). Bu açıların kaybolmasının gerçek stres inkontinansın patogeneğinde rol oynayabileceği ve bu açıların cerrahi olarak düzeltilmesinin tedavinin ana amacı olduğu ileri sürülmektedir.

Kontinans mekanizmasının açıklanabilmesi için bugüne kadar başlıca 4 hipotez öne sürülmüştür:

1. 1961'de Enhorning tarafından öne sürülen 'klasik fonksiyonel hipotez'
2. 1992'de Ulmsten Petros tarafından öne sürülen 'integral hipotezi'
3. 1993'de McGuire tarafından savunulan 'intrinsik sfinkter yetersizliği hipotezi'
4. 1994'de De Lancey'nin ortaya koyduğu 'hamak hipotezi'

İntegral teorisine (8) göre pelvik taban 3 zona ayrılır ve her bir zonda pelvik taban fonksiyonunu sağlayan 3'er anahtar bağ dokusu yapısı vardır.

Ön zon: eksternal üretral meatustan mesane boynuna kadar olan bölümdür.

1. Eksternal üretral ligament
2. Subüretral hamak
3. Puboüretral ligament

Orta zon: mesane boynundan serviks veya histerektomi skarına kadar olan bölümdür.

1. ATRF
2. Puboservikal fasya
3. Anterior servikal halka

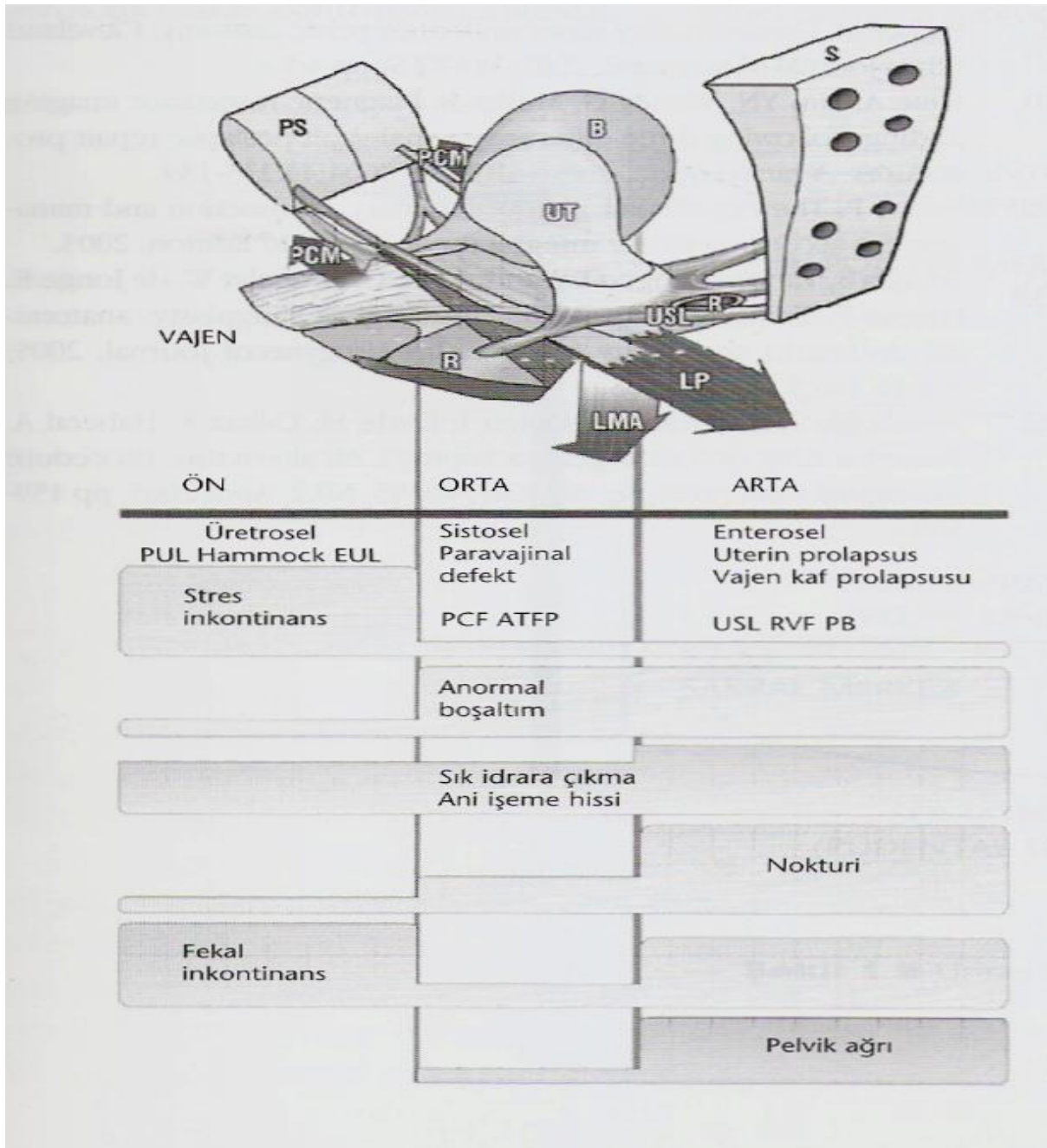
Arka zon: serviks veya histerektomi skarı ile perineal cisim arasındadır.

1. Uterosakral ligament
2. Rektovajinal fasya
3. Perineal cisim

Bu 3 zondaki yapıların gevşemeleri sonucu, o zona özel semptom ve bulgu ortaya çıkar (Şekil 2). Ön zondaki yapıların içinde en önemlisi puboüretral ligament olup; gevşemesi sonucu üretrosel ve stres üriner inkontinans ortaya çıkar. Orta zonda ATRF ile puboservikal fasya daha ön planda olup, aralarındaki bağlantının kopması ile paravajinal defektli sistosel meydana gelir ve rugaların silinmediği gözlenir. Puboservikal fasya defektinde gerçek sistosel meydana gelir ve vajinal rugalar silinmiştir. Puboservikal fasyanın anterior servikal halkada kopması sonucu yüksek sistosel oluşur. Hastalarda idrar yapma gücünü, sık idrara gitme ve

ani işeme hissi ön plandadır. Arka zondaki en önemli yapı uterosakral ligament olup, defektinde uterus prolapsusuna neden olur.

Üretra ve mesane boynunun açılıp kapanması, puboüretal ligamentlerin gerginliği, pubokoksigeus ve levator ani kaslarının aktivitesi ve subüretal vajinal hamağın durumuna bağlıdır. Puboüretal ligamentin gerilimi; üretal desteğin kas ve vajinal hamağın birbirleri ile doğru etkileşmesini sağlar. Eğer puboüretal ligamentin gerilimi yeterli ise pubokoksigeusun öne doğru kasılması ve levatorun arkaya doğru kasılması ile üretra ve mesane boynunda bükülme olur.



Şekil 2. İntegral teorisine göre değişik lokalizasyonlarda ortaya çıkan semptomlar

1992’de De Lancey tarafından fonksiyonel pelvik anatomi tekrar değerlendirildiğinde pelvik destek yapılar 3 seviyede incelenmiştir (9).

Seviye I’i; vajen üst 1/3’ünü pelvik yan duvara asan parametrium (kardinal-uterosakral ligament kompleksi) ve parakolpiumun üst bölümü oluşturur. Ancak bu destek için serviksin varlığı şart değildir. Seviye II; vajenin orta 1/3 lateral bölümlerinin parakolpiumun alt kısmı (arkus tendineus fasyası ve m. levator ani medial lifleri (iliococcygeus)) tarafından pelvik yan duvara asılması ile oluşur. Seviye III; distal 1/3 vajinanın önde ürogenital diyafram ve puboservikal fasya, arkada perineal cisim ve rektovajinal septuma direkt tutunması ile oluşur.

Buna göre Seviye I’deki destek kaybı apikal prolapsusa, Seviye II ve III’deki destek kaybı ise anterior ve posterior prolapsusa neden olur.

De Lancey tarafından öne sürülen *hamak hipotezi*; intraabdominal basınç artışı esnasında baskıya uğrayan, üretraya karşı hamak oluşturan, fasya ve adalenin koordineli hareketiyle olan desteği tanımlar. Üretra; levator ani kasına (pubokoksigeus) ve ATFP’e hamak şeklinde asılır. Gerçekte bu durum çift “hamak” tır.

Abdominal basınç artışı; üretrayı, destekleyici bir hamak görevi gören vajinal duvara doğru bastırır. Stres inkontinansa neden olan faktör üretranın pozisyonu değil bu desteğin gevşemesidir. Üretranın altındaki tabaka stabilitesini kaybettiğinde abdominal basınç artışına karşı kapanmayı sağlayan zıt kuvvet kaybolur ve oklüzif etki azalır. Yeterli destek olduğu takdirde, üretra pozisyonu kontinansın bozulması için neden değildir.

İntegral ve hamak hipotezi temel olarak birbirlerine benzer, ama hamak hipotezinde pelvik kas yapısı daha aktif iken, integral hipotezinde puboüretal ligament gerginliği daha ön plandadır.

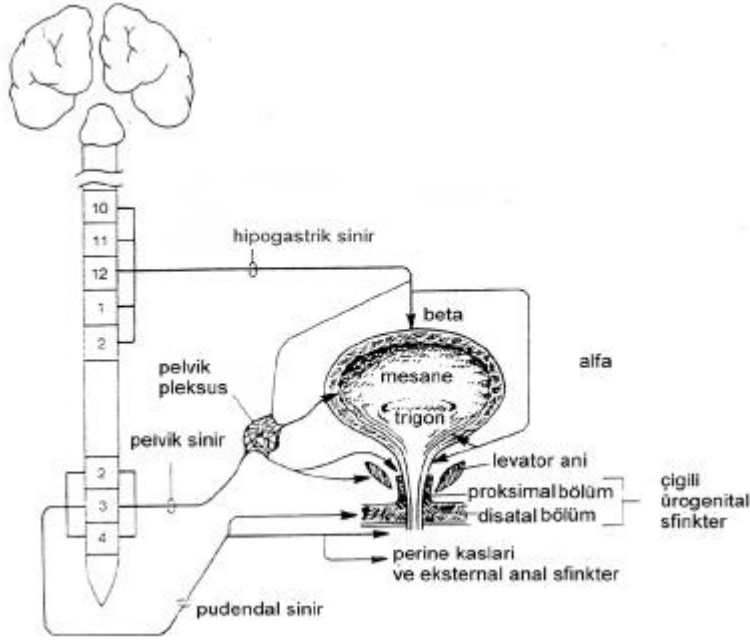
### ALT ÜRİNER SİSTEM NÖROFİZYOLOJİSİ

Mesane minimal basınç artışı ile belli bir idrar depolama kapasitesine sahiptir. Buna kompliyans denir. Bunu mesane düz kası ile nörolojik sistemin birlikte çalışması sağlar. Depolama fazında, kas tabakaları idrar hacmine uyum sağlamak için gevşerler, mesane içi basınçta kayda değer bir yükselme olmadan (15cm H<sub>2</sub>O mesane basıncını geçmeyen) ve mesane çıkımı kapalı olarak idrar depolanır. Mesane fizyolojik kapasitesine ulaşıncaya (ortalama 400-500ml) veya istemli işeme başlatıldığında boşaltma fazı başlar. Üretral relaksasyon sonrasında, detrüsrör üzerindeki tonik inhibisyon kalkar ve yeterli güç ve sürede olacak şekilde refleks işeme kontraksiyonları başlatılır.

İşeme refleksi frontal lobdan başlayarak eksternal sfinkter ve pelvik taban kaslarına kadar uzanan bir dizi sinir ve merkez tarafından organize edilen bir reflekstir. Kontinans için bu refleks arkı kesintisiz olmalıdır.

Alt üriner sistemin nörolojik kontrol sistemi sempatik, parasempatik ve somatik inervasyonlarla olur. Mesanenin motor inervasyonundan sempatik ve parasempatik lifler sorumludur. Sempatik motor innervasyon; trigonda ağırlıklı olan alfa adrenerjik reseptörler ile mesane boynunun tonusunu oluşturur, trigon, mesane boynu ve proksimal üretra dışındaki bölümlerde beta adrenerjik reseptörler ile relaksasyon etkisi gösterir, böylece idrar depolama fonksiyonunu yerine getirir. Parasempatik motor lifler, detrüör kasının inervasyonu ile mesanenin boşaltma fonksiyonunu üstlenir. Somatik inervasyon, eksternal çizgili kas sfinkterinin ve pelvik tabanın kontrolünü sağlar. Mesane ve üretranın inervasyonu yakınında veya içinde bulunan periferik ganglionlar yoluyla gerçekleşmektedir. Pelvik sinir; parasempatik uyarıları taşır ve spinal kordun sakral 2-4 segmentlerindeki nukleus intermediolateralisden köken alır. Hipogastrik sinir; sempatik inervasyonu sağlar ve torakal 9-lumbar 2 segmentlerindeki nukleus intermediolateralisden kaynaklanır. Eksternal çizgili kas sfinkteri (kompresör üretra ve üretrovajinal sfinkter), anal sfinkter ve pelvik kaslar; sakral 2-4 segmentlerinin ön boynuzdaki Onuf çekirdeğinden kaynaklanan somatik pudental lifler ile inerve edilir. Pelvik sinirin somatik efferent dalları, üretral sfinkterin proximal intramural bölümünü inerve eder (Şekil 3).

Parasempatik (kolinerjik) etkiyi oluşturan temel madde asetilkolindir (Ach). M2 ve M3 tipindeki muskarinik reseptörler en yoğun mesane kubbesindedir, orta kesimde daha az olup, mesane tabanında neredeyse yoktur. Adrenerjik etki, alfa ve beta reseptörleri ile olup, mesanedeki dağılımları farklıdır. Alfa-1 reseptörleri mesane tabanı, trigon ve proksimal üretrada bulunurken, beta-2 reseptörleri mesane kubbesinde yoğundur. Miksiyon; pelvik sinir ile taşınan parasempatik uyarı ile detrüörün kasılması, sinerjik olarak pelvik taban kasları ve üretra gevşemesi, pudental sinir inhibisyonu ile eksternal sfinkterin gevşemesi ile gerçekleşir. İdrar depolanması sırasında alfa-1 reseptörlerinin uyarılması ile mesane çıkışı kapanır, beta-2 reseptörlerinin uyarılması ile mesane gövdesi gevşer ve pelvik ganglionlara etki ile parasempatik uyarı engellenir. Sempatik sinirler detrüörü direkt olarak etkilemez, daha çok pelvik fleksus düzeyinde kolinerjik aktiviteyi modüle ederler. Vezikoüretral ünite içinde tek istemli inervasyonu olan eksternal üretral sfinkter, pudental sinir içerisinde kolinerjik liflerden ileti alır. Ancak alfa reseptörler sfinkter düzeyinde inhibisyon yapabilir.



**Şekil 3. Alt üriner sistem innervasyonu**

Duysal afferent sinir sistemi; mesane volümünü ve mesane kontraksiyonlarının amplitüdünü monitörize eder. Mesane epiteli; mesane afferent sinirlerine ve kas hücrelerine uyarı gönderir, mesane dolumunun algılanmasında ve kontraksiyonların başlatılıp, sürdürülmesinde rol alır. Bu amaçla ATP, NO, Substans P, Ach, Antiproliferatif faktör (interstisyel sistit oluşumunda da rol oynar), sitokinler gibi mediatörler salınır. Mesane dolumunda şemsiye hücreleri gerilir, muskarinik, purinerjik ve vanilloid reseptörlerden ATP salınır, bu da mesane afferent sinir uçlarında bulunan kolinerjik ve TRPV1 reseptörlerini uyarır ve mesane doluluğunun algılanmasını sağlar. Ürotelyumdan salınan Ach, efferent sinir uçlarından salınan Ach ile birlikte detrusörün kasılmasının sürdürülmesinde rol oynar . Alınan uyarılar 3 tip lif ile taşınır: A, C, ve sessiz C lifleri. A delta lifleri kasta bulunur, myelinlidir, ileti hızlı, dolumun algılanmasında ve başlayan kontraksiyonların sürdürülmesinde rol oynar ve normal dolum sürecinde kullanılırlar . C lifleri; myelinsiz, lamina propria ve epitelde sonlanır, ancak yüksek volümlerde uyarılırlar. Sessiz C lifleri ise myelinsizdir, mukoza ve kasta bulunur, normalde mesane dolumuna duyarlı değildir, sadece kimyasal irritanlara, enflamasyona ve ATP'ye duyarlıdırlar. Bu nedenle normal süreçte kullanılmazlar, ancak aşırı aktif mesane sendromunun patogenezinde, bu liflerin aktive olduğu düşünülmektedir. Bu uyarılar, pudental ve pelvik sinir ile sakral dorsal köke, hipogastrik sinir ile lomber dorsal köke taşınır. Mesane duvarındaki basınç reseptörlerinden gelen uyarılar, pelvik ve hipogastrik

sinirlerle taşınırken, üretra ve periüretal çizgili kaslardan kaynaklanan afferentler ısı, ağrı, üretral duvar gerginliği ve idrar akışı hislerini alarak pudental sinir yoluyla taşırlar.

### **Santral sinir sistemi**

Mesane ve üretra düz kasları arasındaki koordinasyonu, periferik sinir sistemi sağlarken, santral sinir sistemi üst düzenleyici olarak işemenin başlatılması ve sonlandırılması ile görevli olup, genel etki inhibitör ağırlıktadır. Kortikal etki, uygun sosyal çevre elde edilinceye kadar miksiyonun geciktirilmesini sağlamaktır. Fonksiyonel bölüm, beynin sağ yarısında yer alır. Frontal, parietal loblar ve singulat girus: alt işeme merkezlerini inhibe eder, periakuaduktal gri madde; mesane dolumunu algılar, hipotalamus; istemli işemeyi başlatır. Bunu yaparken, beyin inhibisyon yapan **GABA**, enkefalin, uyarıcı **glutamik asit**, serotonin ve noradrenalin (ancak glutamik asit varlığında serotonin ve noradrenalinin iş görür), kimi zaman inhibe eden kimi zaman da uyarıcı Ach ve dopamin nörotransmitterlerini kullanır. Glutamik asit, aynı zamanda spinal yollarda da kullanılır. Pontin işeme merkezi, üst merkezlerin inhibe edici veya uyarıcı etkilerinin düzenlenmesini sağlar. Detrüsör ile sfinkter arasındaki uyumu sağlamakla sorumludur (detrüsör sfinkter sinerjisi: detrüsör kasılırsa sfinkter gevşer, sfinkter kasılırsa detrüsör gevşer). Medial bölge; detrüsör kasılmalarını, lateral bölge; sfinkter kasılmalarını kontrol eder. Bazal ganglionlar; pons üzerine inhibitör etki yapar, basal ganglionların dejenerasyonu sonucu oluşan Parkinson hastalığında, bu nedenle detrüsör hiperaktivitesi görülür. Mesanenin dolumu evresinde, pontin işeme merkezi sempatik ve somatik aktivasyon yapıp, parasempatik inhibisyon yapar. İşeme evresinde, sempatik ve somatik inhibisyon yapıp, parasempatik aktivasyon yapar. Parasempatik lifler, pelvik sinir içinde, rektumun iki yanında pelvik pleksusa katılır. Postganglionik nöronlar, pelvik pleksus ve detrüsör duvarında bulunur. Salınan Ach muskarinik reseptörleri, ATP purinerjik reseptörleri (P2X1) uyararak mesane kasılması sağlar. NO ise üretral gevşemeyi sağlar. 5 tip muskarinik reseptörden M1-M2-M3 mesanede bulunur. M2; M3'e oranla 4 kat daha fazla bulunmasına rağmen, kolinerjik kontraksiyonlardan M3 sorumludur, M2; M3'ün etkisini regüle eder. ATP ve Ach reseptörlerine bağlandığında hücre içi  $Ca^{++}$  artar.  $Ca^{++}$  kalmodülin ile birleşip, düz kas kasılmasını sağlar. Sempatik sinir sisteminin preganglionik nöronları, lomber korda (T11-L2) bulunur. Aksonlar önce inferior splenik sinir içinde, inferior mezenterik gangliona, daha sonra hipogastrik sinir ile pelvik pleksusa ulaşır. Bu arada parasempatik sinirler ile de sinaps yapıp, böylece parasempatik inhibisyona olanak sağlarlar. Nörotransmitter olarak kullanılan noradrenalin; beta 2 ve 3 reseptörleri aracılığı ile mesane gövdesinde mesane gevşemesi, alfa 1A aracılığı ile üretrada kasılmaya neden olurlar. Somatik

sinir sisteminin motor nükleusu, medulla spinaliste Onuf nükleusunda bulunur. Buradan çıkan pudental sinir eksternal üretral sfinkteri, bulbokavernöz ve iskiokavernöz kaslarını uyarır. S2-4'den çıkan uyarılar Ach aracılığı ile nikotik reseptörlere bağlanır: eksternal üretral sfinkterin kasılmasını sağlar. Mesane dolumu sırasında spinal refleks rol almaktadır. Spinal refleks (koruyucu-guarding refleks) düşük afferent duysal sinyaller merkezi sinir sistemine (MSS) ulaşır. MSS'nin inhibitör rolünün devam etmesi istendiğinde, pontine işeme merkezi alt merkezleri uyarır. Bunu sempatik ve somatik aktivasyon, parasempatik inhibisyon yolu ile yapar. Bu sayede, mesane basıncı artmadan dolum gerçekleşir. İşeme refleksi (spinobulbospinal refleks) mesane dolduğunda veya işeme başlatılmak istendiğinde, afferent uyarılar, periakvadutal gri madde tarafından algılanıp, MSS'e taşınır, frontal, parietal ve singulat girustaki işeme merkezleri tarafından değerlendirilir, yani sosyal çevre uygunsa alt sistemler üzerindeki inhibitör etki ortadan kaldırılır. Hipotalamus, işeme emri verir. Pontin işeme merkezi, parasempatik aktivasyon, sempatik ve somatik inhibisyon yaparak, detrüör kasılmasını, sfinkter gevşemesini sağlar. Detrüör kontraksiyonundan önce, üretral basınç azalır. İntravezikal basınç artışı, işeme hissini uyarır, istemli işeme başlatılmış olur. Detrüör kasılırken çıkış direnci düşmektedir. Mesane boynu aşağı kayar, böylece akım başlamış olur. İşeme istemli durdurulmak istenirse, pelvis taban kasları, mesane boynu simfizise doğru yükseltir. Bu durumda mesane boynu kapanır, detrüör gevşer ve işeme durdurulmuş olur. Sosyal çevre uygun değilse, santral etki inhibisyonunu kaldırmaz ve miksiyon ertelenir (10).

## ÜRİNER İNKONTİNANS

Üriner inkontinans International Continence Society'nin (ICS) tanımına göre 'sosyal veya hijyenik bir problem haline gelen, objektif gösterilebilen istem dışı idrar kaçırma şikayeti' dir (1).

Hastalığın prevalansını göstermek için birçok çalışma yapılmış, çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bunun nedeni çalışmalar arasında taramaların kime ve ne şekilde yapılacağı konusunda ortak görüş olmamasıdır. Prevalans; çalışmaların toplum kökenli veya hastane kökenli olması; hastalığın inkontinansa yönelik sorular sorulduğunda ortaya çıkarılması ya da sadece başvuru şikayeti olduğunda dikkate alınması; tanı koymak için hastanın yaşam kalitesini düşürmesi gerektiği veya hastanın semptomlarının olsa bile, aldırılmadığı için kontinent farz edilmesi; hastaların utanma duygusu veya bunu yaşlılığın ve doğurganlığın doğal bir sonucu olarak görüp, çözümsüz olduğunu düşünmeleri nedeniyle (ort; 6-9 yıl)

hekime başvurmamaları, tanıda semptomların yada ürodinamik parametrelerin göz önünde bulundurulması, irksal farklılıkların olması ve çalışmaları yürüten kliniklere (ürojinekoloji, üroloji, fizik tedavi, nöroloji) göre değişir. Böylece üriner inkontinansın toplumda görülme sıklığı %9 ila 72 arasında farklı rakamlar bildirilmiştir. Ancak en yaygın kabul edilen %10-40 arasındadır (2).

Yaşla beraber görülme sıklığı giderek artar, 50-54 yaşlarda ilk pikini yapar, 70'li yaşlara kadar plato çizdikten sonra, keskin bir artış gösterir. Stres inkontinans, daha erken yaşlarda görülürken, sıkışma (urge) inkontinansı yaşla birlikte görülme sıklığı artar ve 70 yaşındaki hastaların %40'ında semptomatik hale gelir.

Üriner inkontinans tiplerinin patofizyolojilerine göre sınıflandırılması:

1. Üretral sfinkterik yetmezlik %30-40
  - a. Anatomik stres inkontinans (GSİ) >%98
    - I. Anatomik destek yetersizliği (Tip I ve II GSİ) >%95
    - II. İntrinsik sfinkter yetmezliği (Tip III GSİ) <%5
  - b. İstemsiz üretral sfinkter relaksaasyonu (Üretral instabilite) <%1-2
2. İstemsiz oluşan detrüör kontraksiyonu (Detrüör aşırı aktivitesi) %20-30
  - a. Nörolojik problemler sonucu gelişenler (Detrüör hiperrefleksisi) <%3
  - b. Diğer nedenlere bağlı gelişenler ya da idiopatikler (Detrüör instabilitesi) >%97
3. Miks tip inkontinans (Kombine GSİ ve DO) %25-35
4. Taşma inkontinansı (Overflow inkontinans) <%1
  - a. Atonik ya da hipotonik detrüör disfonksiyonu
  - b. Üretra obstrüksiyonu (yapısal ya da fonksiyonel)
5. Üretra dışındaki yollardan gelişen inkontinans (Bypass inkontinans) <%2
  - a. Konjenital anomaliler (Epispadias, ektopik üreter, mesane ekstrofisi ...)
  - b. Üretral, vezikal ya da üreteral fistüller
6. Geçici ya da fonksiyonel üriner inkontinans <%3
  - a. Üriner enfeksiyon
  - b. Mobilite kısıtlılığı (kronik dejeneratif kas-iskelet ya da nörolojik sistem hastalığı)
  - c. Aşırı idrar üretimi (diabetes mellitus, diabetes insipidus, kalp yetmezliği ...)
  - d. İlaç kullanımı (diüretik, tranklizan, kolinerjik, sempatolitik ilaçlar ...)
  - e. Atrofik üretrit
  - f. Konstipasyon
  - g. Akut konfüzyon
7. Belirgin bir patoloji saptanmayanlar (Psikojenik inkontinans) <%1

Hastaların yaklaşık %95'inde üriner inkontinansa neden olan iki önemli sorun; üretral sfinkterik yetmezlik (gerçek stres inkontinans) ve dolum fazında istemsiz oluşan detrüör kontraksiyonlarıdır (detrüör aşırı aktivitesi).

Hastaların değerlendirilmesi sırasında, semptomlar göz önüne alınarak tanı konulduğunda, stres inkontinans tanısının olması gerekenden az, miks inkontinans tanısı olması gerekenden fazla konulduğu gösterilmiştir. Stres inkontinans; üriner inkontinansın %49'unu (24-75) oluştururken urge inkontinans %21 (7-49), miks inkontinans %29(11-61) oranında görülür (11).

Etyolojik faktörler:

1. Irk: Üriner inkontinans beyaz kadınlarda siyah ırktan daha fazla görülür. Çinli kadınlar ve beyazlarda yapılan karşılaştırmalı kadavra çalışmasında, Çinlilerde; levator aninin daha kalın ve arkus tendineusa daha yakın olduğu, puboüretral ligamentin daha yoğun olduğu saptanmıştır.
2. Anatomik faktörler: Ürogenital hiatus genişliği ile POP arasında doğrudan ilişki vardır. Pelvik grim ve transvers çapın geniş, obstetrik konjugatın dar, olduğu kadınlarda pelvik taban hastalıkları daha sık görülür (12).
3. Gerilmeye bağlı nöropati: Genitoüriner prolapsusu olanların %50'sinde levator ani denervasyonu gösterilmiştir. Vajinal doğum yapan kadınlarda pudental sinir innervasyon hasarı gösterilmiştir (13).
4. Azalmış üretral kollajen sentezi : Birçok çalışmada POP olan kadınların destek dokularında kollajen içeriğinin azaldığı gösterilmiştir. SÜİ' lı hastaların periüretral dokularında tip III kollajen miktarı artmıştır. POP olan kadınlarda serviks gibi ikincil destek oluşturan organlarında kollajen içeriği azalmıştır. İnkontinanslı olgularda puboservikal fasyanın kollajen liflerinde anormal çapraz bağlanma olduğu saptanmıştır. İnkontinanslı olgularda periüretral biyopside kalın ve kuvvetli lifleri olan Tip I kollajen, daha az, ince, zayıf ve izole olan tip III fazla bulunmuştur.
5. Yaş: Yaşlanma ile üriner enfeksiyon, demans, fiziksel aktivasyon kısıtlanması, ilaç kullanımı, östrojen eksikliği, kalp yetmezliği, metabolik ve endokrin hastalıklar ve renal problemler artar ve bunlar inkontinansa zemin oluşturur (14).
6. Doğum: normal spontan doğum veya müdahaleli doğum, epizyotomi açılması, iri bebek veya bebek baş çevresinin büyük olması, travayın 2. döneminin uzaması, postpartum üriner inkontinans gelişmesi için risk faktörleridir.

7. Menapoz: Östrojen eksikliği, vajen ve üretrada kan dolaşımının yetersiz olmasına neden olur. Bu da bağ dokusunu etkileyerek, endopelvik fasya ve üretral bağların gevşemesine, intraüretral basıncın düşmesine ve sensöryel semptomlara neden olur. Aynı zamanda enfeksiyona direnç azalır.

8. Sigara/KOAH

9. Obezite

10. Kronik konstipasyon

11. Geçirilmiş jinekolojik cerrahi

12. Bağ dokusu bozuklukları

13. Yaşam tarzı

14. Geçirilmiş radyoterapi

Mesane boynu ve proksimal üretranın mobilitesindeki artış sonucu gelişen anatomik stres inkontinans (GSİ) için asıl tedavi anti-inkontinans operasyonları iken, detrüör aşırı aktivitesi için cerrahi girişimler kontraendikedir.

## **Stres Üriner İnkontinans**

Stres inkontinans (SÜİ); fiziksel aktivite ile intraabdominal basınç artışına bağlı, detrüör kontraksiyonu olmaksızın , üretradan istemsiz idrar kaçırma olarak tanımlanır (1).

Bu güne kadar stres inkontinansa yönelik değişik sınıflamalar yapılmıştır. Tüm bu sınıflamaların amacı uygun cerrahi girişimi saptamaya yardımcı olmaktır. Bu sınıflamalardan en çok kullanılanlar: Blaivas, McGuire ve Raz sınıflamalarıdır (Tablo 3). McGuire sınıflaması ürodinamik parametreleri kullanmıştır.

Stres inkontinans için birçok risk faktörü mevcuttur. Bunlar içinde yaş, gebelik, doğum ve obezite anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Geçirilmiş histerektomi ve menapoz için ise farklı çalışmalarda değişik sonuçlar mevcuttur .

SÜİ tedavisi ; inkontinansın şiddeti, hastanın yaşı, tıbbi özgeçmişi, eşlik eden pelvik organ prolapsus bulguları, daha önce gerilmiş operasyonu olup olmamasına göre planlanır. Tedavi konservatif ve cerrahi olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

<b>TİP0:</b> Anamnezde SÜİ var fakat objektif SÜİ yok. Stres esnasında mesane boynu ve üretra açık izlenmektedir.	<b>TİP0 :</b> Gerçek SÜİ yok	<b>Anatomik tip:</b> intakt sfinkter ünitesinin yer değiştirmesine bağlı
<b>TİP1:</b> Sistosel yok yada minimal İstirahat sırasında mesane boynu kapalıdır. Stres sırasında mesane boynu ve üretra açık ve <2 cm hiper mobilite	<b>TİP1 :</b> SÜİ (+),minimal hiper mobilite , sistosel var yada yok, istirahat ve süpine pozisyonda MÜKB>20CM H20	
<b>TİP2A:</b> Sistosel var İstirahat sırasında mesane boynu kapalıdır, stres sırasında mesane boynu ve üretra açık ve >2 cm hiper mobilite <b>TİP2B:</b> İstirahatte mesane boynu ve üretra açık simfiz pubisin altında, stress altında hiper mobilite var yada yok	<b>TİP2 :</b> SÜİ(+),abdominal basınç pik yaptığında üretranın rotasyonel sarkması ile birlikte belirgin hiper mobilite ve istirahat ve supin pozisyonda horizontal pozisyonu MÜKB>20	
<b>TİP3:</b> İstirahat sırasında mesane boynu ve üretra , detrüsör kontraksiyonu olmaksızın açık.	<b>TİP3:</b> Önceki başarısız mesane boynu süspansiyonu veya MÜKB<20	<b>İNTRİNSİK SFİNKTER YETMEZLİĞİ:</b> Yetersiz sfinktere bağlı hiper mobilite var yada yok

**Tablo 3. Gerçek Stres İnkontinans Sınıflamaları**

### Konservatif Tedavi

1. *Pelvik taban egzersizleri:* Veziköüretal bileşke desteğinin artırılması için, hastanın pelvik taban kaslarını ayırt edip, gerekli kaslarını kasmaı sağlanır. Egzersizler sırasında, hem yavaş hem de hızlı kasılan kas lifleri güçlendirilir Genç ve hafif inkontinansı olan hastalara önerilir. Her biri 6-8 sn süren 8-12 kontraksiyonun günde 3 set halinde, haftada 3-4 kez ve ortalama 15-20 hafta boyunca yapılması önerilir. Giderek daha uzun kasılma süresi ve sayısı, daha kısa dinlenme periyotları elde edilmelidir. Ek tedavi yöntemleri (biofeedback, elektriksel stimölasyon, vaginal koniler) kas zayıflığı olan hastaları aktive etmek, egzersizlerde hasta kooperasyonunu artırmak için yapılır.

2. *Biofeedback:* Anal bölgeye veya vagene yerleştirilen sensorların kullanılmasıyla pelvik taban kaslarının hasta tarafından tanımlanabilmesini sağlar. %70-80 hastada inkontinansa düzelme ve %40-50 hastada belirgin memnuniyet saptanmıştır.

3. *Vajinal koniler:* Vajinaya yerleştirilen değişik ağırlık ve boyutta olan vajinal koniler hastanın pelvik taban kaslarını tanımasına yardım eder. Pratikte yürürken hastanın 1 dk

vajinada tutabildiği koni uygun sayılır. Giderek aktivite şiddeti artırılır ve koni daha uzun süre (15 dk) tutulunca, koninin ağırlığı artırılır.

4.*Fonksiyonel elektiksel sitümlasyon (FES)*: Hastanın pelvik taban kaslarının farkına varmasını sağlamak için, anal bölgeye yada vaginaya yerleştirilen probalar yardımıyla, pelvik efferent sinirlere elektrik uyarı verilir. Amaç, sempatik hipogastrik inhibitör nöronları aktive edip, santral parasempatik eksitator nöronları inhibe etmektir. Böylece paraüretal ve periüretal kaslarda refleks kasılma meydana gelir. İstemli kas kasılması, elektriksel olarak oluşturulan kasılmalardan 2 kat fazla üretal basıncı artırır. Bu nedenle pelvik taban Kegel egzersizleri (PTKE) FES'den daha etkilidir. SÜİ için 35-40 Hz, 250 µsn'lik atımlar kullanılır. Genelde 5 dk ile başlanıp 25-30dk'ya çıkılır. UÜİ için 5-10 Hz, 500 µsn'lik atımlar kullanılır.

5.*Östrojen*: Lokal östrojen kullanımı, mukozal proliferasyonu ve submukozal vaskülarizasyonu artırarak, mukozal koaptasyonu artırır. Östrojen, mesane boynu kontraksiyonunda görev yapan alfa adrenerjik sinyallerin artmasını sağlar. Bu nedenle alfa adrenerjik bir ajanla kullanılması tedavideki etkinliği artırabilir.

6.*Alfa adrenerjik ajanlar*: Mesane boynu ve üretradaki reseptörlerin uyarılması mesane çıkış rezistansını artırır.

7. *ExMI*: Manyetik alan oluşturarak elektrik potansiyelinin oluşumuna ve motor nöronlara Na/K<sup>+</sup> akışına sebep olur. Her manyetik atım ile eş zamanlı kas kontraksiyonu oluşur, S2-S4 sakral sinirler uyarılır. Her üç inkontinans tedavisinde de önerilir. Haftada 2 kez, 20 dakikalık seanslara en az 8 hafta boyunca devam edilmelidir.

### Cerrahi Tedavi

SÜİ'da cerrahi tedavinin seçimine; inkontinansın tipine, hastanın yaş, kilo ve menopozal durumuna , beraberinde bulunan pelvik prolapsusun derecesine , hastanın önceki cerrahi müdahalelerine, cerrahi deneyim ve kullanılacak tekniğin olası komplikasyonlarına bakılarak karar verilir.

1. Abdominal kolposüspanسیون (MMK-Burch)
2. Transvaginal iğne operasyonları (Stamey-Raz-Gittes)
3. Periüretal enjeksiyon (Teflon-Kollajen-Otolog yağ ve kan)
4. Artifiyel üriner sfinkter
5. Sling operasyonları (TVT-TOT-IVS)

## DETRÜSÖR AŞIRI AKTİVİTESİ

Detrüsör aşırı aktivitesi; aşırı aktif mesane sendromunun nedenlerinden biri olup, sistometrinin dolum fazında istemsiz gelişen ve inhibe edilemeyen detrüsör kontraksiyonları ve bunun sonucu gelişen üriner yakınmalarla karakterize klinik bir durumdur.

Nörolojik bir hastalığa sekonder olarak ortaya çıkarsa; detrüsör hyperreflexia, neden belli değilse; detrüsör instabilitesi olarak adlandırılır. Önceleri 15 cm H<sub>2</sub>O'ya kadar olan istemsiz kontraksiyonlar normal sınırlarda kabul edilirken, son sınıflamaya göre şiddetli idrar yapma hissi ile birlikte olan herhangi bir kontraksiyon, patolojik olarak kabul edilmektedir. Sistometride kontraksiyonlar, hızlı doldurma, postür değişikliği , öksürme, yürüme, zıplama, el yıkama gibi provakatif testlerle uyarılabilir. Düşük komplians ise, instabil detrüsör kontraksiyonundan çok, mesane duvar kalınlığına ve nonkontraktıl elementlerine bağlı olarak görülmektedir.

### ETYOLOJİ

1. Postjunctional supersensitivite
2. Adrenoseptor fonksiyon değişikliği
3. Afferent sinir disfonksiyonu
4. Nörotransmitter inbalansı
5. Primer veya sekonder düz kas defisiti

Herhangi bir pelvik cerrahiden sonra ortaya çıkabilirse de mesane ve mesane boynu diseksiyonu gerektiren operasyonlardan sonra daha sık görülür.

### Miks Üriner İnkontinans

Detrüsör aşırı aktivitesi ve stres üriner inkontinansın birlikte görüldüğü durumdur. İki şekilde bulunabilir: esas olarak SÜİ olup, düşük derecede eşlik eden Uİ veya esas olarak Uİ olup, zaman zaman görülen SÜİ. Ürodinamik olarak GSÜİ olan olguların %50 sinde, ürodinamik olarak Uİ saptanan olguların %40 ında miks inkontinans gözlenmiştir. Hem mesane, hem de sfinkter sorunu varsa, önce mesane tedavi edilir bu nedenle karışık tip inkontinansa, ilk seçenek önce urge komponentinin tedavisidir.

## AŞIRI AKTİF MESANE

Aşırı aktif mesane (AAM) sendromu ICS'in 2002'deki tanımlamasına göre semptomları açıklayabilecek patolojik ya da metabolik durumların yokluğunda, sıkışma inkontinansı ile birlikte veya sıkışma inkontinansı olmaksızın, genellikle sık idrara çıkma ve gece idrara çıkma ile birlikte olan sıkışma hissi" şeklindedir (1). Sebebini açıklayamadığımız mesane dolum fazı semptomları olup, sıkışma sendromu veya sıkışma-sık idrar sendromu da denir. Temel yakınma olan sıkışma hissi (urgency) aniden gelen ve ertelenemeyen işeme isteği olarak tariflenir ve sendromun olmazsa olmaz semptomu olarak kabul edilir. Tedavide de ana hedef sıkışma hissini ve beraberinde olabilen idrar kaçırmayı azaltmaktır, çünkü yaşam kalitesini en fazla düşüren semptom budur. Sık idrara gitme (frequency); 24 saatte 8 veya daha fazla idrara çıkma, noktüri; gece uykudan uyanarak 2 ve daha fazla idrara çıkma, urge inkontinans; ani idrar yapma isteği ile, tuvalete yetişmeden idrar kaçırmadır.

AAM ve detrüör aşırı aktivitesi farklı tanımlardır. AAM bir klinik tanımdır, detrüör aşırı aktivitesi ise bir ürodinamik tanım olup, sistometride istemsiz detrüör kontraksiyonunu tanımlar. Bu nedenle tanıda ürodinami gerekli değildir çünkü ürodinami normal bireylerde %60 artmış detrüör aktivitesi (yanlış pozitiflik), AAMS olanlarda %50 normal sistometrik bulgular (yanlış negatiflik) sergileyebilir (15).

AAMS'nun prevalansını ve yaşa göre dağılımını belirlemek için ABD popülasyonunda yapılan Noble Çalışması: National Overactive Bladder Evaluation (NOBLE) Research Program (16) sonucuna göre toplumun yaklaşık %16'sında mevcut olup 65 yaş üstünde %35'lere çıktığını(2), Avrupa - Aşırı Aktif Mesane Prevalans Çalışması (SIFO)(EU) (17) sonucuna göre 40 yaş üstü Avrupa popülasyonunun yaklaşık %16.6'sında tespit edildiğini göstermiştir. Türkiye'de yapılan prevalans çalışmaları da yaş arttıkça görülme sıklığının arttığını ortaya koymuştur (18).

AAMS semptomları arasında inkontinans varsa ıslak tip AAM, yok ise kuru tip AAM olarak adlandırılır. Urge inkontinans insidansı %8-80 arasında değişmektedir. 20-50 yaşlarda % 5-10, evinde yaşayan yaşlılarda % 38, bakımevlerinde ise %80 sıklıkla görülebilmektedir. Tüm idrar kaçıran olguların %71.5'i AAM, %28.5'inin saf GSI olduğu bildirilmektedir. Ancak AAM olan hastaların %63'ü idrar kaçırmamaktadır (19).

AAMS olan hastalar sadece hastalık semptomları ile baş etmek zorunda kalmayıp, semptomların ortaya çıkardığı fiziksel, sosyal ve psikolojik sonuçlarla da birlikte yaşamak zorunda kalırlar. Bunlardan en sık rastlanılanları; inkontinansa bağlı üriner enfeksiyonlar, deri enfeksiyonları ve irritasyonlar, sık idrara gitme ve sıkışma'e bağlı düşme ve kemik kırıkları, psikolojik ve yaşam stili ile ilgili problemler (eve yakın olma ihtiyacı, giyim sorunu, ped

kullanımı, tuvalet yerlerine dikkat etme ihtiyacı, cinsel aktivitede azalma) uyku bozukluğu, kısıtlanmış mobilite, izolasyon, depresyon. Brown ve ark. yaptığı çalışmada 3 yıl takip edilen ve haftada birden daha fazla urge inkontinansı olan 6049 kadın hastada düşme riskinin %26 ve kemik kırığı riskinin %34 arttığını göstermiştir (20). Başka bir çalışmada ıslak tip AAM olan hastalarda yaşam kalitesinin daha fazla bozulduğu, urge ve mikts inkontinansın yaşam standardını stres inkontinansın daha fazla bozduğu, stres inkontinansın fiziksel aktiviteyi kısıtlayarak engellenebileceği, ama AAM'de bu şansın olmadığı belirtilmiştir (21). AAM'nin seksüel hayatı da olumsuz etkilediği ancak tedavi ile düzeldiği gösterilmiştir (22).

Yapılan maliyet hesaplamaları sonucunda Amerika' da 2000 yılında 12.2 milyar dolar ile osteoporoz veya jinekolojik ve meme kanseri harcamalarına benzer bir ekonomik yük olduğu ortaya koyulmuştur.

AAM ekartasyona dayanan bir tanıdır. Dolum fazı semptomlarının görüldüğü AAM tanısı için ekarte edilmesi gereken durumlar:

1. Ürogenital bozukluklar: Üriner enfeksiyon, 3.-4. derece pelvik organ prolapsusu, ürolitiasis, ağrılı mesane sendromları, mesane tümörleri, nörojenik mesane işlev bozukluğu, östrojen eksikliği,
2. Serebral hastalıklar: İnme, Alzheimer, demans, Parkinson, Multiple Skleroz
3. Omurilik hastalıkları: Kanal darlığı, disk herniasyonu, omurilik travması
4. Periferik innervasyon bozuklukları: Diabetik nöropati, sinir travması

Tanı kriterleri:

1. Semptom öyküsü
2. (-) FM bulgusu
3. (-) İdrar bulgusu
4. İşeme günlüğü
5. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi
6. Ayırıcı tanı: böbrek ve mesane ultrasonografisi, idrar akım analizi, rezidüel volüm ölçümü, böbrek fonksiyon testleri, ürodinami, nörolojik ileri değerlendirme (spinal MRI, EMG), sistoskopi kullanılabilir.

Ürodinaminin zamanlaması: hikaye ve semptomlarda uyumsuzluk, ampirik tedavinin başarısızlığı, nörolojik hastalık olasılığı, obstrüksiyon olasılığı, geçirilmiş pelvik cerrahi ve/veya obstrüktif semptomlar, ileri derece prolapsus, ağrılı mesane sendromu olduğu durumlarda yapılır.

Risk faktörleri: yaşlanma (ateroskleroza bağlı pelvik iskemi, hiperlipidemi), psikosomatik bozukluklar ve özellikle genç yaşlarda ortaya çıkan AAM'de kadın olmak risk faktörüdür.

Oluşumunda rol aldığı düşünölen ve araştırılan patolojiler:

1. Subklinik nörolojik hastalıklar
2. Mesane innervasyon patolojileri
3. Detrüör patolojileri
4. Ürotelyuma ait patolojiler
5. Üretrovezikal bileşkeye ait patolojiler
6. Psikosomatik patolojiler
7. Yanlış işeme ve beslenme alışkanlıkları

Normalde bebekler refleks mesane ile doğar. MSS'den bağımsız olarak çalışan mesane refleks olarak boşalır. Sinir sisteminin normal matürasyonunu tamamlaması ile normal mesane oluşur. Ancak nöronal hasar, yaşlanma veya bilinmeyen başka bir etken sonucunda tekrar aşırı aktif mesane ortaya çıkmaktadır.

En fazla üzerinde durulan etken; yaşlanmadır. Bunu da açıklayan 2 mekanizma mevcut:

1. **Miyojenik mekanizma:** Düz kas hücreleri arasında artmış elektriksel ileti ve uyarılabilirlik sonucu oluşur. Yaşlanma ile detrüör kas lifleri arasındaki iletiyi sağlayan gap junctionların ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bunlar fibriller arasındaki elektriksel iletinin aktarılmasında kolaylaştırıcı faktör olarak rol oynar (23). Yaşlanma ile detrüör kasının Ach'e ve KCl'e maksimum kontraksiyon yanıtı azalır (24) ancak mesane gevşeme yeteneği de azalır (25).

Yaşlanma ile sistemik olarak ortaya çıkan düz kas disfonksiyonu, en belirgin damarlarda görülür ve hipertansiyon olarak klinik bulgu verir. Ateroskleroza bağılı mesane iskemisi nedeni ile düz kas oranı azalır. Yapılan hayvan modellerinde, hafif ve orta derece iskemide (damar çapında %40-60 oranında azalmaya neden olan), ürodinamde detrüör aşırı aktivitesi tespit edilmiştir. İleri derece iskemide azalmış kontraktilite ile birlikte olan detrüör aşırı aktivitesi (DAA) oluştuğu halde, mesanenin kasılma gücü azaldığı için klinik olarak belirgin değildir (26).

2. **Nörojenik mekanizma:** Refleks yollarla kolinerjik ya da non-kolinerjik postganglionik nöronların aktivasyonu; sessiz C afferent liflerini aktive eder, sitokinlerin salınımına neden olur.

Genç hastalarda üretrovezikal bileşke patolojileri, psikosomatik patolojiler, beslenme alışkanlıkları ön plandadır ve bu hastalarda DAA olmadan AAM semptomları ortaya çıkar.

3. **Üretrovezikal bileşke patolojileri:** Stres üriner inkontinansı olan hastaların %30'unda DAA olup, pelvik taban relaksasyonu düzeltildiğinde, bu hastaların 2/3'ünde DAA'nin kaybolması anatomik faktörlerin de rolü olduğunu gösterir. Üretra östrojene duyarlı bir doku olmasına rağmen östrojen eksikliği olan hastalarda tek başına tedavi plasebo sonuçlarından farksızdır.

**4.Psikosomatik nedenler:** AAM ile depresyon arasında kuvvetli bir ilişki vardır (27) ve hastaların distres ve anksiyete dereceleri mesane semptomlarından bağımsız olarak yüksek bulunmuştur (28).

#### **5.Beslenme alışkanlıkları**

**6. Ürotelyal disfonksiyon:** Ürotelyal disfonksiyon hem yaşlı hem de genç hastada görülebilir. İskemiye bağlı mukozal hasarda intersellüler aralığa K<sup>+</sup> geçişinde artış sonucu düz kas uyarılır, prostaglandin/lökotrien dengesi lökotrien lehine bozularak kontraksiyon ve enflamasyonda artış meydana gelir.

## TEDAVİ

Tedavinin amacı semptomları hafifletmek (sık idrara gitme, noktüri, şiddetli idrar yapma hissi, urge inkontinans vb.) olmalıdır, tamamen iyileşmeyi beklemek gerçekçi bir hedef değildir. Çünkü verilen tedaviler etyolojiye yönelik değil, sonuçta ortaya çıkan patolojiye yöneliktir. Bu nedenle amaç hastanın yaşam kalitesinin artırılması olmalıdır.

### Davranış Tedavileri

#### *1. Yaşam stiline değiştirilmesi*

Obesite: Kadınlarda AAM ile BMI korele olduğu gösterilmiştir. NOBLE (16) çalışmasında BMI'yi 30'un üzerinde olanlarda AAM 2.2 kat fazla görülmüştür. Bu hastalarda inkontinans sıklığı da yüksek izlenmiştir. HERS (29) çalışmasında da BMI urge ve stres inkontinansın prediktörü olduğu gösterilmiştir.

Kafein: hücre içi Ca<sup>++</sup> seviyesini artırarak AAM'ye neden olur.

Sigara, alkol, mesane iritanlarının alımı, kronik konstipasyon ve sıvı kısıtlaması detrusor kontraksiyonlarını tetikleyen faktörlerdir.

*2. Mesane Eğitimi:* Hastanın belirli aralıklarla idrara gitmesi istenerek, semptomları kontrol etmesi böylece miksiyon refleksi üzerinde kortikal kontrolün kurulması sağlanır. Zaman dilimi gittikçe arttırılır. Bu tedavi yöntemi daha çok idiopatik detrusör aşırı aktivitesi, sensöryel sıkışma, mesane hipersensitivitesi sendromları olanlarda kullanılmaktadır. Cochrane kütüphanesi derlemesinde (30) mesane eğitimi yan etkisinin olmaması ve farmakoterapi kadar etkin olması nedeniyle AAM semptomları için tavsiye edilebilir olduğu belirtilmiştir.

*3. Pelvik taban egzersizleri:* AAM'de tedavideki etkinliği tartışmalıdır.Bu konuda çok az randomize kontrollü çalışma vardır. Sonuçlar da farmakoterapi kadar etkili değildir.

4. *Biofeedback*: Eksternal sfinkter mekanizma kontrolünün bilinci dolayısıyla üretrovezikal inhibitör refleksinin geliştirilmesidir. Literatürde %76-80 oranında başarı bildirilmektedir.

5. *Fonksiyonel elektriksel stimülasyon (FES)*: Bir yıl takip edilen AAM hastalarda kür oranı %30, semptomatik tedavi oranı %72 olarak verilmektedir. Bu açıdan AAM'de tedavide etkili bir seçenek olarak durmaktadır.

6. *ExMI*: Kür oranı AAM'de %85 olarak verilmektedir.

### İlaç Tedavisi

Oral (transdermal, vajinal, rektal) farmakoterapinin amacı normal işemeyi bozmadan, yan etkileri ile diğer organları etkilemeden, AAM semptomlarını düzeltebilmektir. Kullanılacak ilaç selektif olmalı(M3), rezidü idrarı artırmamalı (normal boşaltma), minimum yan etkiye yol açmalı (kognitif, kardiyak, göz, tükürük, GIS), kolay kullanılabilir olmalıdır (tek doz?). En önemli ilaç bırakma nedenleri: ağız ve göz kuruluğu, kabızlıktır.

#### 1. Antikolinergikler

- Propantelin bromid
- Emepronium bromid
- Tolterodin
- Darifenasin
- Trospiyum

#### 2. Muskulotropikler

- Oksibutinin klorid
- Disiklomin klorid
- Flavoksat hidroklorid

#### 3. Antikolinergik/kalsiyum antagonistleri

- Propiverin

#### 4. Kalsiyum antagonistleri

- Nifedipin
- Flunarizin

#### 5. Potasyum kanal açıcılar

- Kromakalin
- Nikorandil
- Pinacidil

6. Trisiklik antidepresanlar
  - İmipramin
  - Doksepin
7. Beta adrenerjik agonistler
  - Terbutalin
  - Salbutamol
  - İsoiprenalin
8. Alfa adrenaseptor antagonistler
  - Fenoksibenzamin
  - Prazosin
9. Prostaglandin sentez inhibitörleri
  - Flurbiprofen
  - İndometazin
10. Desmopressin
11. Nörotoksinler
  - Kapsaisin
  - Resiniferatoksin

#### Serotonin re-uptake inhibitörleri

1. Antikolinergik Ajanlar: Antikolinergik ilaçlar idiyatik ve nörojenik orjinli mesane hiperaktivitesinde ilk tercih edilecek ajanlardır. Antimuskariniklerin klinik etkisi: detrüör kasını stabilize eder, fonksiyonel mesane kapasitesini arttırır, istenmeyen mesane kasılmalarının sıklığını azaltır, ilk idrar hissini geciktirir, detrüör kasılmalarının amplitüdünü azaltır. Parasempatik aktivasyonu engelleyerek etki gösterir.

Muskarinik reseptörlerin dağılımına göre yan etki spektrumu görülür: halsizlik, uyku hali, hafıza ve algılama fonksiyonlarında bozulma, bulanık görme, göz kuruluğu, ağız kuruluğu, taşikardi, dispepsi, konstipasyon, ürtiker, akomodasyon paralizisidir (31).

Antimuskarinik ilaçların kontrendikasyonları : dar açılı glokom, idrar retansiyonu ya da detrüör yetmezliği, intestinal obstrüksiyon ya da atoni, miyestenya gravis, kardiyak ritim bozuklukları ve uyumsuz, kontrole gelmeyen hastalardır.

Ülkemizde ve ABD’de oksibutin ve tolterodin kullanır iken, Avrupa’da bunlara ek olarak trospiyum kullanılmaktadır.

Antikolinergikler kimyasal yapılarına göre ikiye ayrılır:

- Tersiyer aminler:
  - Atropin, oksibutin, tolterodin
  - lipofilik, iyi emilirler.
  - SSS'e geçerler (tolterodin minimal geçiş).
- Kuaterner aminler:
  - propantelin, emepronyum, trospiyum,
  - daha az lipofilik, düşük biyolojik yararlanım,
  - SSS'e minimal geçiş.

### **Propantelin Bromid:**

Kuarterner amin ve antimuskarinik olup, hızla hidroliz olarak inaktif metabolitlerine ayrılır. Plasma eliminasyon yarı ömrü 1.6 saattir. Önerilen dozu 15-30 mg ile her 4-6 saatte bir verilir. Hastanın toleransına ve cevabına göre dozu ayarlanır. Propantelin ile yapılan 5 çalışmada iyileşme oranı plasebonun %0-5 üzerinde bulunmuştur (32).

### **Emepronium bromid :**

Kuarterner amin yapısında olup, antikolinergik etkisi; muskarinik ve nikotinik reseptörler üzerinden etki eder. Yapılan 8 randomize kontrollü çalışmada toplam 205 hastaya verilen tedavi sonrası işeme sıklığında %19, noktüride %17, inkontinansda %27 azalma, subjektif iyileşme %49, hafif sistemik yan etkiler %39 olduğu görülmüştür. Bir çalışmada işeme sıklığında %7 artış olduğu gözlenmiştir (32).

### **Tolterodine Tartarat:**

Tersiyer amin olup, kompetitif muskarinik reseptör antagonistidir. AAM'de kullanılmak üzere spesifik üretilmiş ilk antimuskariniktir. Tükürük bezlerine affinitesi oksibutininin tersine olarak daha azdır. Mesaneye göre parotis reseptörlerine affinite oksibutininde 6.5 kat, darifenaisinde 46 kat daha fazladır. Düşük lipofilik özelliğindedir, bu nedenle SSS yan etkileri daha az görülür. Hızla emilip, 1-2 saat içerisinde maksimum serum konsantrasyon seviyesine ulaşır. Karaciğerde CYP2D6 ile oksidasyon, CYP3A4 ile N-dealkilasyon gerçekleşir. Oluşan aktif metaboliti 5-hidroksimetil metabolit (5-HM) aynı farmakolojik profile sahiptir, ancak tolterodinden 300 kat daha az lipofiliktir.

Orta salınımlı (IR) formu 1-2mg günde 2 kez, uzun salınımlı (ER) formu 4 mg günde tek doz olarak kullanılmaktadır. İlaç etkisi 4 hafta sonra ortaya çıkmakta ve 5-8 haftada pik yapmaktadır (33).

Yan etkileri oksibutin gibi, ağız kuruluğu % 20-25. Oksibutin, tolterodinden 30 kat daha lipofiliktir. Ancak M3 reseptör selektivitesi oksibutininde 10 kat, darifenaisinde 47 kat daha

fazladır. AAM'nin her iki formunda da frekansı ve inkontinans epizodlarını azalttığı gösterilmiştir (34).

293 olguluk bir randomize, plasebo kontrollü, çift kör paralel grup çalışmasında, oksibutininle karşılaştırılmış, etkinlik açısından benzer fakat yan etkiler ve hasta uyumu açısından anlamlı derecede üstün bulunmuştur (35).

Kardiovasküler belirgin olumsuz etkisi yoktur. Etkinliği iyi (60-90%), yan etkiler tolere edilebilir düzeydedir (10-25%). Uzun dönem (2 yıl) etkinlik ve hasta uyumu da iyidir. Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olanlarda doz azaltımı gerekir.

Tolterodin ER: Uzun etkili olup, günde tek doz alınır. Etkinliği daha iyi, yan etki profili daha azdır. Hasta uyumu daha iyidir. İlk defa 2001 yılında Van Kerrebroeck ve ark. (36) tarafından yayınlanan 4mg günde tek doz tolterodin ER ile 2mg günde 2 doz tolterodin IR'i karşılaştıran randomize çift-kör plasebo kontrollü 167 merkezli çalışmada 1529 kadın ve erkek çalışmaya alınmıştır. 12 hafta sonra her iki formülasyonun plaseboya göre inkontinans sıklığında belirgin azalma sağladığı, ER formunun inkontinans sıklığını azaltmada IR formuna göre %18 daha etkili olduğu ( $p<0.05$ ) gösterilmiştir.

OBJECT (The Overactive Bladder: Judging Effective Control and Treatment) çalışmasında (37) uzun salımlı 10 mg oksibutinin ile orta salımlı 2 mg günde iki doz verilen tolterodin karşılaştırılmıştır. 37 merkezde 378 hasta üzerinde yapılan randomize 2 kollu paralel grup, çift kör çalışmanın sonucunda oksibutinin haftalık urge inkontinans sayısını azaltmada (25.6'dan 6.1'e vs. 24.1'den 7.8'e,  $p=0.03$ ), işeme sıklığında azalma ( $p=0.022$ ), total ve miks inkontinans sıklığında azalma ( $p=0.022$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunur iken yan etki profilinde (ağız kuruluğu, baş ağrısı, konstipasyon ve dispepsi) iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

OPERA (Overactive Bladder Performance of Extended-Release Agents) çalışması (38) 71 merkezli randomize paralel grup, çift kör çalışmada, uzun salımlı 10 mg oksibutinin ile uzun salımlı 4 mg tolterodin karşılaştırılmıştır. 790 hastanın dahil edildiği çalışmanın sonucunda; iki grup arasında urge inkontinans ve toplam inkontinans sıklığı açısından istatistiksel olarak fark bulunmaz iken işeme sıklığı ve noktüride azalma, oksibutininde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Ağız kuruluğu en sık görülen yan etki olup, oksibutininde daha yüksek bulunmuştur, ancak yan etki nedeni ile tedaviyi bırakma oranları aynıdır.

ACET (The Antimuscarinic Clinical Effectiveness Trial) ABD'de 340 merkez tarafından yürütülen 1289 hastanın dahil edildiği çalışmada (39) hastalar 2mg veya 4 mg tolterodin ER ile 5mg veya 10 mg oksibutinin ER kullanımı için randomize edilmiştir. 8 hafta

sonra etkinlik The Patient Perception of Bladder Condition (PPBC) skalası, ağız kuruluğu vizüel analog skalası (VAS) kullanılarak değerlendirilmiştir. 4 mg tolterodin ER ile PPBC skorunda iyileşme 10 mg oksibutinin ER'e göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ağız kuruluğu 4 mg tolterodin ER kullanımında 10 mg oksibutinin ER'e göre istatistiksel olarak belirgin daha az bulunmuştur.

### **Solifenasin süksinat :**

Solifenasin bir tersiyer amin olup, antimuskarinik özellik gösterir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 2.9-5.8 saatte ulaşır. Karaciğerde sitokrom P (CYP)3A4 enzim aktivitesi ile metabolize olur. M3 reseptör spesifitesi gösterir ve mesane affinitesi tolterodin, oksibutinin ve darifenasinden daha fazladır.

Chapple ve ark. tarafından yürütülen STAR (Solifenacin and Tolterodine as an Active Comparator in a Randomized trial) (40) prospektif randomize çift kör paralel grup çalışması olup, solifenasin ile tolterodinin etkinlik ve tolerabilitesini karşılaştırmak amacı ile yapılmıştır. Çalışmada 2 hafta plasebo kullanımı sonrasında solifenasin alan hastalar 5 mg günlük doz ile başlayıp, 4 hafta sonra isteğe bağlı dozu 10mg'a çıkarmışlardır, ancak tolterodine grubu 4 mg günlük dozda sabit kalıp, isteğe bağlı plasebo eklenmiştir. 12 hafta sonra değerlendirildiğinde solifenasin şıkışma, urge inkontinans ve tüm inkontinans sıklığında tolterodine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. Ancak solifenasinde dozun iki katına çıkarılması etkinliğin de iki kat artırılmasını sağladığı için sadece solifenasinin tolterodin kadar etkin olduğu yargısına varılmalıdır.

### **Darifenasin hidrobromid:**

M3 reseptör selektif antimuskariniktir. Hızlı emilip, metabolize olduğu için preparatları uzun salınımlıdır. maksimum plazma konsantrasyonuna 7 saatte ulaşır ve 6 günde sabit plazma konsantrasyonuna erişir. M3 selektif olması, kognitif fonksiyonlar ve kardiyak açıdan avantaj oluşturur. Ancak M3 selektif demek, mesane selektif demek değildir bu nedenle kontraksiyonlar üzerine beklenen etkiyi göstermemiştir. Detrüör kontraksiyonlarının sadece M3 reseptör aktivasyonu ile olamaması diğer bir faktördür. Ağız kuruluğu ve konstipasyon görülür.

### **Trospiyum klorür:**

Trospiyum; bir kuaterner amonyum bileşimidir. Hem detrüör, hem de gangliyon hücreleri üzerinde etkili olmaktadır. Muskarinik reseptör alt gurupları üzerinde selektif etkisi yoktur. Oksibutinin ve tolterodin gibi metabolizmasında major olarak Sit P450 yolunu kullanmaz, bu ilaç etkileşimi açısından avantaj oluşturur. Non-selektif muskarinik antagonist

olup SSS'ne geçmez. Az nikotirik etkisi vardır. İlacın çoğu idrarla değişmeden atılır. Bu da mesane epiteline etki etmesini sağlar. Önerilen doz: 3 x 15 mg.

2. Spazmolitik ajanlar : Antikolinerjik etkileri ile birlikte düz kaslar üzerinde kas gevşetici olarak direk etki gösterirler.

### **Oksibutinin:**

Nörojenik mesane ve 5 yaşından büyük enüresis noktüria hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere 1975 yılında FDA onayı almış olup, 30 yıldan fazla klinik deneyim mevcuttur. M1 ve M3 reseptörlerine daha selektif bağlanan antimuskarinik, antihistaminik, lokal anestejik ve direkt kas gevşeticidir. Antispazmotik ve antikolinerjik etkileri ile detrüsor kasını gevşetir. Böylece mesane kapasitesinin artmasına, mesane kontraksiyonlarının sıklığının azalmasına ve ilk hisde gecikmeye neden olur. Parotis bezindeki muskarinik reseptörlere olan afinitesi, mesanedekilerden daha fazladır. Hem nörojenik hem de non-nörojenik urge inkontinansa etkili olduğu gösterilmiştir. Plazma yarılanma ömrü 2 saattir. Uzun etkili formunda kullanmaya başladıktan 72 saat sonra, sabit plazma konsantrasyonu elde edilir ve 24 saatlik doz tekrarı yeterlidir. Hızla gastrointestinal sistemden emilip, karaciğerde sitokrom P450 CYP3A4 enzimi ile metabolize olur. Aktif metaboliti N-desetil oksibutinin, inaktif metaboliti fenilsikloheksilglikolik asid'dir. Uzun etkili formu distal gastrointestinal sistemden emildiği için daha az enzim aktivitesine maruz kalır ve daha az oranda metabolit oluşur, böylece yan etki profili daha azdır. Şiddetli sistemik yan etkileri vardır ve bunların çoğu aktif metabolite bağlı oluşur. Ağız kuruluğu kullanaların 2/3 ünde görülür. Tersiyer amin olması nedeni ile SSS'e geçer ve baş dönmesi ve uykusuzluk yapar. Önerilen erişkin doz: 3 x 2.5-5 mg olup, titrasyon gerekebilir.

Randomize çalışmalarda: Semptomatik iyileşme oranları >%50 (%61 - 80), yan etki (12 - 68%), ilaç bırakma (3 - 45%) olduğu görülmüştür. Çift kör plasebo kontrollü bir çok çalışma, oxybutininle hem semptomatik hem de sistometrik iyileşme bildirmektedirler. Oxybutinin'in AAM tedavisinde etkinliği klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Kullanımı yan etki profili yüzünden sınırlanmaktadır. Uzun dönemde tolerabilite ve kompliansı iyi değildir. İlk geçiş metabolizması dolayısıyla yan etkileri azaltmak amacı ile intravezikal, transdermal ve rektal kullanımları mevcuttur.

### **Flavoksate hydrochloride :**

Analjezik ve lokal anestejik etkisi ile düz kas gevşeticidir. Günde 3-4 kez 100 - 200 mg kullanılmaktadır. Ancak AAM tedavisinde önerilmemektedir.

**Propiverin hidroklorür :**

Mesane düz kas hücrelerinde  $Ca^{++}$  girişini inhibe edip, hücre içi  $Ca^{++}$  miktarını değiştirerek, muskulotropik, spazmolitik etki ve pelvik sinirin efferent nörotransmisyonunu baskılayarak, antikolinergik etki ile kontraktileyi inhibe eder. Mesane ve ileuma 10-100 kat daha selektiftir. Günlük dozu 30-45mg.

3. Kalsiyum antagonistleri :

**Nifedipin :**

Üriner semptomları subjektif olarak düzeltirken, detrusör kontraksiyonlarının frekansını ve amplitüdünü azaltmaktadır.

**Tredolin :**

Hem kalsiyum kanal blokörü, hem antikolinergik etkisi mevcuttur. Günde iki kez 12,5 - 25 mg oral kullanılmaktadır. Tedavi sonucunda sık idrar yapma ve inkontinans epizotlarında azalma görülmüştür. Şiddetli idrar yapma hissinde azalma ve idrar volümünde artma gözlenmiştir. Ancak kardiyak yan etkileri nedeniyle sık kullanılmamaktadır. Kalsiyum kanal blokörleri ve prostaglandin sentez inhibitörleri AAM tedavisinde ilk seçenek olmamalıdır

4 - Trisiklik antidepresanlar:

**İmipramine Hidroklorid :**

Noktürnal enürezisli çocukların tedavisinde kullanılır. Etki mekanizması santral sedatif etki ve alfa adrenerjik agonistik etki üzerindedir. Günde 3-4 kez 25 mg kullanılır. Sistemik antikolinergik yan etkilere ve deri kızarıklığı gibi alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Halsizlik, postural hipotansiyon , tremor ve mental durum bozukluklarına sebep olabilir.

**Duloksetin:**

Seçici serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörü olup, mesane aktivitesini santral reseptörler üzerinden baskırlar ve serotonerjik ve  $\alpha$ -adrenerjik mekanizmalar üzerinden üretral sfinkter aktivitesini artırır. Eğer FDA dan SÜİ için onay alırsa cerrahi ve davranış tedavisinin ilk alternatifi olacaktır.

Antimuskarinik – Antikolinergikler AAM tedavisinde ilk seçenek olmalıdır: oksibutinin, tolterodin, trospiyum, propiverin, darifenasin ve solifenasin tercih edilmesi gereken ilaçlardır. Günümüzde oksibutinin, tolterodin ve trospiyum AAM'de en sık reçete edilen ilaçlardır. Bu tedavinin başarısı, bir aydan önce değerlendirilmemesi görüşü hakimdir.

Tedavide süre kısıtlaması yoktur ve teorik olarak antikolinergik ilaçlar kullanıldığı sürece etkilidir. 4 haftalık ilaç kullanımı sonrasında AAM yakınmaları artıyor veya değişmiyorsa; ilaç değişimi veya ilaç eklenmesi (trisiklik antidepresantlar, kalsiyum kanal blokörleri veya prostaglandin sentez inhibitörleri) gerekir. Hastanın yakınmalar azaldı veya yaşam kalitesi arttı ise; 2 ay aralarla kontrol ve 4-6 ay aynı dozda tedaviye devam edilip, sonra kademeli olarak doz azaltıp, ilaç kesimi planlanır. Ancak rekürrens olduğunda (%30-40) yeniden eski dozda ilaç tedavisine başlanır.

### İntravezikal Tedavi

Antikolinergikler (oksibutinin), analjezikler (lidokain), anti-inflamatuarlar ve mesaneyi desensitize eden ajanlar (Kapsaisin, Resiniferatoksin (RTX)) kullanılabilir.

Kapsaisin ve RTX; C liflerini desensitize ederek istemli işemeyi azaltır, mesane kapasitesini artırır ve mesane ağrısını azaltır. RTX daha potent ve daha az irritandır

Botulinum toksini presinaptik asetilkolin salınımını inhibe ederek kimyasal denervasyon sağlar ancak etki süresi 3-6 aydır.

### Cerrahi Tedavi

Cerrahi yöntemler mesane denervasyon operasyonları ve mesane kapasitesini artırıcı operasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mesane kapasitesini arttırmak için yapılan ameliyat enterosistoplasti veya iliosistoplastidir. Mesane denervasyonu operasyonları ise mesane distansiyonu, subtrigonal fenol enjeksiyonu, selektif sakral sinir blokajı, sakral nörektomi, transvajinal mesane denervasyonu ve komplet mesane transeksiyonudur.

### HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Alt üriner sistem semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde aşağıda verilen algoritma yardımcı olabilir.

1. Anamnez
2. Muayene (Sistemik, Jinekolojik, Nörolojik)
3. Rezidüel volüm tayini.
4. Stres test-ped testi
5. İdrar tetkiki ve idrar kültürü
6. İşeme günlüğü

## Anamnez

Jinekolojik muayene için gelen her hastanın anamnezi alınırken; inkontinans tarama soruları da sorulmalıdır (41).

- Fark etmeden idrar kaçırdığınız olur mu?
- Öksürmekle, gülmekle, egzersizle idrar kaçıırır mısınız?
- İdrarınız geldiğinde tuvalete yetişmeden idrar kaçırdığınız olur mu?
- İdrar sızıntısından korunmak için ped veya başka önlemler aldığınız olur mu?

Hastanın yaşı, menapoz durumu, doğumları, geçirilmiş operasyon ve üriner sistem hastalıkları, kronik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar, beslenme ve işeme alışkanlıkları değerlendirilmelidir. Hastadan ayrıntılı hikaye alınırken semptomları sınıflandırılmalı ve en çok hangi semptomun hastanın yaşam kalitesini bozduğu belirlenmelidir.

### Alt üriner sistem semptomları

#### 1. Sensöryel bozukluklar:

İrritatif mesane semptomları: sıkışma, sık idrara gitme, noktüri, dizüri, ağrılı mesane mesane duyusunda azalma

#### 2. Üriner inkontinans: stres Üİ, urge Üİ, miks Üİ, noktürnal enüresis, devamlı Üİ

3. Boşaltım bozuklukları: yavaş akım, orta akım, zorlanma, mesanenin tam boşalmaması, miksiyon sonrası damlama

İrritatif mesane semptomlarının nedenleri arasında üriner enfeksiyonlar, vulvovajinit, ürogenital atrofi, aşırı aktif mesane sendromu, mesane iritanlarının alımı (alkol, kahve, çay (bitkisel çaylar hariç), süt ürünleri, asitli içecekler (portakal, üzüm suyu), baharat, bal, domates, çikolata, şeker ve tatlandırıcılar), interstisyel sistit, mesane taşı, mesane tümörü, çok veya kısıtlı sıvı alımı, işeme alışkanlığında bozukluk, pelvik organ prolapsusu, mesane çıkım obstrüksiyonu (POP veya geçirilmiş anti-inkontinans cerrahisine bağlı) yer alır.

Hastaların demografik özellikleri, tanı koymamıza yardımcı olabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda stres üriner inkontinansın beyazlarda, urge inkontinansın ise siyahlarda daha sık olduğu gözlenmiştir. Yaşla birlikte üriner inkontinans görülme sıklığı artar. Genç ve orta yaş kadınlarda en sık SÜİ görülürken, yaşlı kadınlarda en sık MÜİ görülmektedir. AAMS'nun da ortaya çıkışında rol oynayan primer faktörlerden biri, yaşlanma olduğu için, ileri yaşlarda prevalansı artar. Postmenopozal kadınlarda SÜİ daha fazla görülmektedir. Ancak hormon replasman tedavisi alan hastalarda semptomların ağırlaştığı gösterilmiştir. Bu nedenle inkontinansı olan hastalara atrofik vajinal değişikliklerin tedavisi için, sistemik yerine lokal östrojen tedavisi verilmelidir. Hastanın paritesi, doğum şekli, bebek doğum ağırlığı, travayın ikinci evresinin süresi kayıt edilmelidir, çünkü doğumda meydana gelen pelvis tabanı, üretral

kaslar ve sinirlerdeki hasar SÜİ gelişiminde rol oynar. Geçirilmiş abdominal ve pelvik cerrahi operasyonlar sorgulanarak, olası travmalar ve fistüller dikkate alınmalıdır. Yapılan radikal histerektomiler, vajinal cerrahi girişimler alt üriner sistem denervasyonu sonucu üriner disfonksiyona, başarısız anti-inkontinans operasyonları, internal üretral sfinkter yetmezliği ya da mekanik üretral obstrüksiyona neden olabilirken, pelvik apse, şiddetli endometriosis ve jinekolojik kanserler nedeniyle yapılan geniş operasyonlar sonrası gelişen pelvik adezyonlar mesane kapasitesinin azalması ya da üriner fistül gelişimi ile sonuçlanabilir. Yapılan çalışmalarda aşırı aktif mesane sendromu görülen hastaların %80'inde, kronik hastalıklardan en az biri bulunup, hastaların %60'ı birden fazla ilaç kullanmaktadır. Diabet, nörolojik bozukluklar, endokrin hastalıkları, kronik obstrüktif ve restriktif akciğer hastalıkları gibi hastalıklar tek başlarına üriner inkontinansa neden olabilir. İlaçlardan antipsikotikler (klorpromazin, haloperidol, clozapin, thioridazin), antidepresanlar, opiatlar, antiparkinson ve spazmolitik ajanlar antikolinerjik etkileri ile üriner retansiyona ve taşma inkontinansına, benzodiazepinler sedasyon ve konfüzyona neden olarak, kolinerjik ilaçlar da detrusör kası aktivitesini artırarak inkontinansa yol açabilmektedir. Antihipertansif ilaçlar (rezerpin, alfametil dopa, doxazosin, terazosin, prazosin) adrenerjik blokaj yaparak üretral sfinkter yetmezliğine, diüretikler artan idrar volümü nedeni ile inkontinansa yol açarlar. Beslenme alışkanlıkları sorgulanırken mesane iritanlarının kullanımına dikkat edilmelidir. Ayrıca sigara, alkol ve kafeinin üriner inkontinansa neden oldukları gösterilmiştir. Alkol diürez etkisi ile birlikte motilite azalması ve mesane idrar hissini engeller. Kafein ise hücre içi  $Ca^{++}$  seviyesini arttırarak AAM görülmesine neden olur.

### **Muayene:**

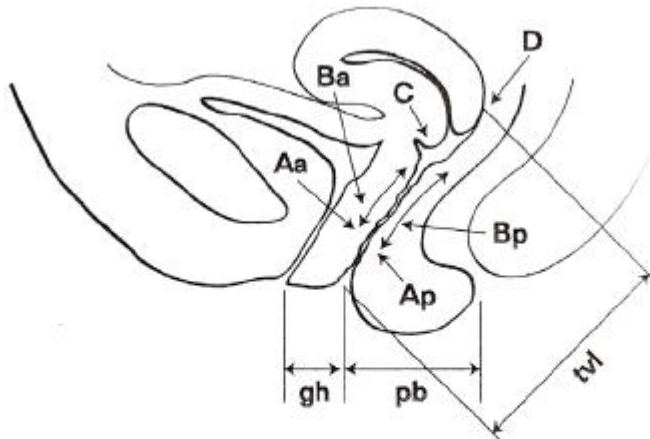
Sistematik değerlendirmede BMI ve inkontinans etyolojisinde yer alabilecek kronik hastalıkların bulguları dikkate alınmalıdır . BMI artışı, bütün inkontinans tipleri ilişkilidir. Obez kadınlarda karın içi basınç artışı nedeni ile SÜİ daha sık görülmektedir.

Hasta tuvalete gitme ihtiyacı duyduğunda, jinekolojik muayenesi yapılır. Vulvada idrar kaçırmaya bağlı irritasyon ve vajende östrojen etkisi araştırılır. Spekulum ile ön duvar, arka duvar ve serviks incelenir. Pelvik organ prolapsus derecelendirmesi (POP-Q veya Baden-Walker) yapılır ancak istirahat halinde mi, ıkındırılarak mı yapılacağı konusu tartışmalıdır. Hastaya stres testi uygulanarak, idrar kaçağı gözlenir. Uterus ve adneksler bimanuel palpasyonla değerlendirilir. Rektovajinal duvar incelenerek enterosel varlığı araştırılır, anal sfinkter değerlendirilir. Son olarak hasta ayağa kaldırılarak pelvik taban desteği araştırılır.

Nörolojik Muayene:

1. Perine duyusu, uyluk iç yüzü, perirektal alan, mons venerisin duyusu değerlendirilir. Muayenede asimetri bulunması önemlidir.
2. Bulbokavernöz, anokütanöz, klitoral refleksler araştırılır.
3. Rektal tuşede hastaya parmağınızı sıkması söylenerek, pelvik tabanda nörolojik hasar varlığı araştırılır.
4. Alt ekstremitelerin kuvvetli tonusu ve derin tendon refleksleri değerlendirilir.

POP-Q sınıflaması şu ana kadar POP'unu değerlendirmede ortaya konulmuş en objektif ve bugün dünyada en yaygın kullanılan yöntemdir (42). Pozisyona göre (ayakta, oturarak) ve muayene eden kişiye göre değişimi az, düzeltme operasyonunun öncesi ve sonrasında en iyi karşılaştırıldığı yöntemdir. Aa noktasının pozisyonu üretral mobiliteyle korelasyon gösterir. Ancak bazı ölçümlerin subjektif (tv1 ; çünkü vajen esnek bir organ) ve öğrenilmesinin zor (özellikle B noktaları) olması, sadece orta hat defektlerinin tanımlanmış olması bu sınıflamanın zayıf noktalarıdır. Bu yöntemin tartışmalı noktaları ise Gh ve Pb ölçümlerinin nasıl yapılacağı (valsalva vs gevşek), muayenenin spekulumla mı spekulumsuz mu yapılacağı, muayene sırasında mesanenin dolu olup olmayacağı, muayeneden önce rektum içeriğinin boşaltılıp boşaltılmayacağıdır.



**Şekil 4. POP-Q Sınıflaması**

**Aa Noktası:** Ön vajinal duvarda orta hatta eksternal üretral orifisin 3cm proksimalinde yer alır ve bu nokta üretravezikal bileşkenin karşılığı olup, hymen'e göre +3 veya -3 pozisyonunda olabilir.

Ba Noktası: Ön vajinal duvarda Aa noktası ile ön vajinal forniks ya da vajinal kaf arasındaki en uç noktadır. Prolapsus yokluğunda bu nokta –3cm de olacaktır.

C Noktası: Serviksin ya da kafın en distal noktasıdır.

D Noktası: Serviksi olanlarda posterior forniksin yerini belirlemektedir.

Ap Noktası: Posterior vajinal duvarda orta hatta hymenin 3 cm proksimalidir.

Bp Noktası: Posterior vajinal forniks ya da vajinal kaf'la Ap noktası arasındaki bölümün en distal noktasıdır.

Gh: eksternal üretral meatus ile himen arka kenarı arasındaki mesafe

Pb: himen arka kenarı ile midanal açıklık arasındaki mesafe

TVL: toplam vajen uzunluğu

*Stres testi:* Mesanesi en az 300-350cc dolu iken hastanın litotomi pozisyonunda kuvvetli ıkınması ve öksürmesi istenir. İdrar kaçağı üretral eksternal meatustan gözlenirse test pozitif'tir. Kaçırma olmazsa test ayakta iken tekrarlanır. Tek başına herhangi bir inkontinans tipi için tanısal değildir. Hiper mobil üretra, sfinkter yetersizliği, provoke detrusör aktivitesi ve taşma inkontinansında pozitif olabilir.

*Ped testi:* İnkontinansın objektif olarak gösterilememesi durumunda kullanılır. Kısa süreli (10dak-2saat) ve uzun süreli ped testi (24-72 saat) mevcuttur. 20 dakikalık ped testi için ağırlığı önceden bilinen ped hastaya verilir ve hastadan 20 dakika boyunca birtakım hareketleri yapması istenir.

20 dakikalık ped testi için egzersizler

- 500ml sodyum içermeyen sıvı içirilir
- 3 dakika hızlı yürüme
- 10 defa oturup kalkma
- 1 dakika boyunca merdiven inip çıkma
- 5 defa yerden eğilip bir şey alma
- 12 defa öksürme
- 1 dakika boyunca koşma

20 dakika sonra ped tartıldığında ağırlık farkı <2g ise normal, >2g ise üriner inkontinans olarak yorumlanır.

*Marshall-Bonney testi :* Stres testi pozitif ise, mesane boynu süspansiyon operasyonun başarısını öngörmeye kullanılır. İki parmak ya da klemp uçları ile mesane boynu ve proksimal

üretra, pelvise doğru yükseltildikten sonra stres testi uygulanır. Yükseltilme öncesi stres testi pozitif olan olguda yükseltme sonrası stres testi negatifleşmişse olgunun 'askı' operasyonlarından fayda göreceği düşünülür.

*Q tip testi* : Üretral hipermobilitenin derecesini belirmede kullanılan testlerden biridir (Visüel inspeksiyon, POP-Q incelemesi, USG, sistoüretrografi, videosistoüretrografi). Steril ıslatılmış pamuklu çubuk üretradan mesane içerisine itilir. Hasta litotomi pozisyonunda iken ıkındırılır ve çubuğun dışarıdaki ucu ile horizontal düzlem arasındaki açılanma ölçülür. Bu açının 30 derecenin üzerinde olması üretral hipermobilité lehine değerlendirilir. Genital prolapsus olgularında test, mesane boşken prolapsusu tampon, peser veya valf ile düzeltmeden yapılır. Bu test SÜİ tanısında yetersiz kaldığı için sadece inkontinans cerrahisi sonrasında hipermobilitenin derecesindeki değişim incelenir.

*Tampon testi* : Muayenede saptanamayan küçük fistüllerin varlığını ve lokalizasyonunu belirlemek için vajene üçlü adet tampon yerleştirilir. Mesaneye verilen dilüe edilmiş metilen mavisinin stres anında vajenin 1/3 üst, orta ve alt bölümüne yerletirilen tamponlardan hangisini ıslattığı araştırılır.

*Pesser testi*: Ürogenital prolapsusu olan hastaların üretra boynunun kink yapmasında dolayı bir kısmında inkontinans şikayeti yoktur. Ancak postoperatif inkontinans gelişme olasılığına karşı (maskelenmiş/latent stres inkontinans) bu olgularda ürojinekolojik değerlendirme prolapsus vajene pesser veya tampon ile redükte edildikten sonra yapılır.

*Pelvik taban kas gücü analizi*

İnspeksiyon: Hastanın pelvik taban kaslarını kasma ile anal kanal ile posterior vajinal duvarın kalktığı ve introitusun daraldığı görülür. Öksürme veya bulbo-kavernöz refleks ile kasılmalar izlenebilir. Ucuz ve invazif değildir, ancak subjektif olması, sağ-sol ayırımı yapamaması ve ayakta iken incelemenin zor olması dezavantajdır.

Dijital palpasyon: Saat 3 ve 9 hizasında levator kasları ve perine palpe edilip, oxford veya diğer skalalar ile derecelendirilebilir. Ucuz olması, sağ ve sol ayırımı yapabilmesi ve ayakta uygulanabilmesi avantajlarıdır. Subjektif olması ve sensitif olmamasına rağmen pelvik kas gücünün değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir.

- **0/5** : Hiç kasılma yok
- **1/5** : < 2 sn çok zayıf kasılma

- **2/5** :  $\geq 3$  sn zayıf kasılma
- **3/5** : Orta seviyede kasılma ( 3 kez 4-6 sn süren parmağın posteriora elevasyonu )
- **4/5** : Güçlü kasılmalar ( 4-5 kez 7-9 sn süren parmağın posteriora elevasyonu )
- **5/5** : Çok güçlü kasılmalar ( 4-5 kez  $> 10$  sn süren parmağın posteriora elevasyonu )

### EMG

**Perineometre:** Vajinal/anal basınç problemleri ile manometrik ölçüm yapılır. Ayakta da uygulanabilmesi, gücü ve süreyi kantitatif olarak ölçebilmesi avantajıdır. Dezavantajı ise sağ sol ayırımı yapamaması, intra-abdominal basınç yansımalarıdır.

**Q-tip test:** Çubuğun aşağıya ve posteriora yer değiştirebilmesi, pubokoksigeus kasının kontraksiyon gücüne ve üretranın mobilitesine bağlıdır. Ucuz olup, kontraksiyonun gücünü ve süresini ölçülebilir. Dezavantajı sensitivite ve spesifitesi düşük olan invazif bir yöntemdir.

**Rezidüel volüm ölçümü (RV):** Üriner inkontinanslı hastanın, primer analizinde ve tedavi sonuçlarının incelenmesi amacıyla önerilen bir parametredir. Normal işeme sonrası 5 dak içinde USG, portabl USG (Bladder scanner) veya üretral kataterizasyon ile ölçüm yapılır. Ölçüm sonucunu anlamlı kabul etmek için total idrar volümünün 200cc'nin üzerinde olması ve farklı zamanlardaki araştırmalar arası variabilitesi yüksek olduğu için, RV yüksek ölçülen hastalarda iki kez ölçüm yapılması gerekir. 50 ml'nin altında normal kabul edilir. 50-200ml arası tanı koydurmaz ancak sık sonografik takip gerekir. 200-400ml üriner retansiyon riskine karşı yakın takip edilmelidir. 400ml'nin üstünde kataterizasyon endikasyonu mevcuttur.

USG, noninvazif olması, ucuz ve iyonize radyasyon içermemesi nedeni ile avantajlıdır. Aynı zamanda genitoüriner sisteme ait patolojilerin, kitle, taş, anomaliler gibi patolojilerinde tanımlanmasına imkan verir. Ancak tekniğin ve ekipmanın standardizasyonuna ihtiyaç vardır. Çalışmalarda değişen parametreler: incelemenin yolu, kullanılan prob, hastanın pozisyonu, mesanenin doluluğu. RV analizinin hesabı için USG ile analizde değişik formülasyonlar ortaya atılmıştır. Bu volüm hesapları mesanede 50ml idrarın altındaki volümlerde pek başarılı değildir ancak 50ml'nin altındaki volümlerin hesabı anlamlı değildir. Bladder scan'in gerçek RV'nin altında bir sonuç verdiği gösterilmiştir, fakat bu fark göz ardı edilebilecek boyuttadır.

### **İDRAR TETKİKİ VE İDRAR KÜLTÜRÜ**

Üriner enfeksiyonlar, birçok alt üriner sistem semptomuna neden olabilir. Enfeksiyonun oluşturduğu mukozal inflamasyon, istemsiz detrüör kontraksiyonuna, endotoksinlerin antiadrenerjik etkisi ile üretral sfinkterik yetmezliğine neden olabilir. Üriner

taş ya da kanser (hematüri), diabetes mellitus (glikozüri), böbrek fonksiyon bozukluğu (proteinüri) bulguları elde edilebilir. Üriner enfeksiyon olanlarda invaziv ürodinamik testlerin yapılmaması gerekir

## ÜRİNER GÜNLÜK

İnkontinansın şekli ve şiddeti hakkında bilgi verir. Haftalık veya günlük uygulanabilir. Saatlik idrar miktarlarını, işeme sıklığını, uykudan uyanıp idrara gitme sıklığı, iki işeme arasındaki en uzun aralığı, maksimum işeme miktarını, idrar kaçırma sıklığı, kaçırılan idrar hacmi, ortalama ve toplam işeme hacmi hakkında bilgi edinilir.

### Ürodinamik laboratuvar testler

#### a. Dolum fazı disfonksiyonunu araştıran testler

##### I. Sistometri

##### (a). Tek kanallı basit su seviyesi sistometrisi

Mesane foley katater ile 30 cc/dk. hızla izotonik sodyum klorür solüsyonu ile doldurulurken her 50-100 cc sonrası mesane içi basınç(MİB), manometre ile ölçülür. Hasta öksürme, ıkınma, el yıkama, su sesi dinleme gibi detrusör kası kontraksiyonunu provoke eden aktivitelerde bulunduğu karın içibasınç (KİB) ile orantılı olarak artan MİB'in, aktiviteler tamamlandıktan sonra önceki bazal seviyesine inmesi gerekir. Ölçülen MİB eski seviyesine inmiyor ya da indikten sonra tekrar yükseliyorsa bu değişikliklerin detrusör kontraksiyonu olduğu kabul edilir. Ancak bu test sırasında KİB artımından kaynaklanan yalancı pozitif sonuçlar elde edilebileceği gibi, düşük basınç artımı ile giden istemsiz detrusör kontraksiyonlarının hepsi belirlenemeyebilir.

Normal sistometride 100 cc kapasitede mesane basıncında hafif bir yükselme olur, takiben 250-500 cc hacimler arasında basınç eğrisinin fazla değişmeden, plato çizer. Bu süreç mesanenin elastik özelliklerine bağlı, basınç artışı olmadan idrar depolayabilme fonksiyonunun bir göstergesidir. Maksimum kapasiteye (400-600 cc) kadar basınçta 15 cmH<sub>2</sub>O'dan fazla progresif artış mesane kompliyansının azaldığını gösterir. (cc/cmH<sub>2</sub>O)

##### (b). İki kanallı sistometri

İnternal mikrotip ya da eksternal transduserlerin biri ile MİB, vajen posterior forniksine ya da rektuma yerleştirilen diğeri ile eş zamanlı KİB ölçülür. Elektronik olarak MİB'ından KİB'ın çıkarılmasıyla gerçek detrusör basıncı (DB) elde edilir. KİB'ını artıran aktiviteler MİB'ını

artırsa da detrüör kontraksiyonu olmadığı sürece DB değişmez. Sistometri sırasında hastanın ilk idrar hissi (ortalama 150cc), normal işeme hissi (ortalama 250cc) ve şiddetli idrar hissini (400-600cc) algıladığı volümlerden mesanenin duyuşal fonksiyonu araştırılır. Hastanın şiddetli idrar hissi duyduğu ve artık daha fazla sıvıyı tolere edemeyeceği volüm (400-600cc) maksimum mesane kapasitesi olarak tanımlanır. DB'ında spontan ya da provokatif manevralar sırasında üriner yakınma olmadan 15 cmH<sub>2</sub>O'dan fazla basınç artışının belirlenmesi ya da şiddetli idrar yapma hissi (sıkışma) ile birlikte herhangi bir basınç artışının gözlenmesi istemsiz oluşan detrüör kontraksiyonunun tanısını koydurur.

## II. Üretral basınç profilometrisi (multikanallı sistoüretrometri)

Mesane ve üretra içi basınç-volüm ilişkilerini araştırarak, dolun fazında detrüör ve üretral sfinkterik yapıların fonksiyonlarının aynı anda değerlendirilebildiği bu test sırasında eş zamanlı olarak kombine sistometri ve üretrometri yapılır. Mesaneye sıvı vermek için kullanılan kateterin ucundaki transduser ile MİB, bu transduserin 6cm distaline yerleştirilmiş ikinci bir transduser ile üretra içi basınç (ÜİB), vajen posterior forniksi ya da rektuma yerleştirilen üçüncü bir mikrotransduser ile KİB ölçülür. MİB'dan KİB'ın çıkarılmasıyla DB'ı ve ÜİB'dan MİB'ın çıkarılmasıyla üretral kapanma basıncı (ÜKB) hesaplanabilir. Sistoüretrometri sırasında mesane içine kadar itilen üretral transduser özel bir cihazla 0,5 mm/sn hızla dışarı çekilerek internal meatustan eksternale kadar üretral basıncın profili (UPP) belirlenebilir. Hasta istirahat halinde iken belirlenen pasif UPP'den fonksiyonel üretral uzunluk, total üretral uzunluk, maksimum ÜİB ve maksimum ÜKB hesaplanır.

İstirahat anında maksimum ÜKB'nın pozitif değerlerde olması kontinansın sağlanması için yeterlidir. Dinamik UPP sırasında üretral transduser internal meatustan eksternal meatusa kadar sabit hızla dışarı çekilirken hastanın periodik olarak öksürmesi istenir. Her öksürme sırasında artan KİB'ının MİB'ına ve ÜİB'ına yansıyan miktarı ve ÜKB'ına olan etkisi araştırılır. Üretra ve mesane içi basınçlara yansıyan miktarlar arasındaki oran pasif basınç yansıması oranını (PBYO) verir. Mesane tabanı anatomik desteğinin yeterli olduğu ve mesane boynu ile proksimal üretra mobilitesinin olmadığı durumlarda PBYO'nun en az 1 (%100) olması beklenir. Mobilitenin aşırı arttığı durumlarda ise üretra içine yansıyan basınç azalacağından PBYO düşer (<%100). MİB'a yansıyan miktar ile ÜİB'a yansıyan miktar arasındaki fark stres anında bir rezerv görevi yapan istirahat anındaki maksimum ÜİB'ını geçtiğinde maksimum ÜKB'ı sıfır ya da negatif değerlere indiğinden istemsiz idrar kaçağı gelişir. Bu durum negatif stres profili olarak adlandırılmaktadır.

Gerçek stres inkontinans (GSİ) olan hastalarda düşük maksimum ÜKB değerleri (<20cmH<sub>2</sub>O) saptandığında intrinsik üretral sfinkterik yetmezlik (Tip III GSİ) konulmakta, UPP sırasında istirahat anında DB'ında değişiklik olmadan maksimum ÜİB'ında 15cmH<sub>2</sub>O'dan fazla istemsiz azalma üretral instabilite tanısı koydurmaktadır. UPP sırasında ÜİB eğrisinin bifazik olması üretral divetikülü düşündürür. Ayrıca işeme disfonksiyonu olanlarda düşük idrar akım hızı ile beraber maksimum ÜKB'nın yüksek olması üretral obstrüksiyonu gösterir.

### III. Videosistoüretrometri

Radyokontrast madde içeren sıvılarla yapılan sistoüretrometri sırasında eş zamanlı olarak alt üriner sistemin floroskopik olarak gözlenmesidir.

### IV. İkinma kaçak noktası basınç ölçümü (Valsalva Leak-Point Pressure) Ölçümü

İdrar kaçağına karşı koyan üretral direncin saptanması için ıkinma sırasında ilk idrar kaçağının oluştuğu MİB'in ölçüldüğü testtir. MİB maksimum ÜİB olduğunda maksimum ÜKB sıfır ya da negatif değerlere düşeceği için istemsiz idrar kaçağı olacaktır. Bu nedenle istemsiz detrüsör kasılması olmadan idrar kaçağının geliştiği MİB'in (VLPP) üretral direnci gösterdiği düşünülür. VLPP, maksimum ÜİB ile doğru orantılı artar ya da azalır. Mesane içi volüm (MİV) 200 cc iken hasta ıkindırılır. MİB 130 cmH<sub>2</sub>O'ya ulaştığında kaçak olmazsa test 300 ve 450 cc'de tekrarlanır. MİV 450 cc iken 150 cmH<sub>2</sub>O ıkinma basıncında yine kaçak olmazsa üretral sfinkterik yetmezlik (GSİ) yok kabul edilir. VLPP < 60 cmH<sub>2</sub>O ise hastada intrinsik sfinkterik yetmezlik (Tip III GSİ), VLPP 90 cmH<sub>2</sub>O ise eksternal sfinkterik yetmezlik (Tip I ya da II GSİ) tanısı konulur. VLPP 60-90 cmH<sub>2</sub>O arasında ise her iki komponentin birlikte olduğu düşünülür.

### V. Üriner inkontinansın varlığı ve şiddetini araştıran testler.

- (a). Elektronik çiş bezi (urilos)
- (b). Perineal ısı ölçümü
- (c). Üretral elektrik iletkenliği ölçümü

### VI. Ambulatuvar ürodinami

### VII. Sistoüretroskopi

### VIII. Nörofizyolojik testler

- (a). Elektromyografi (EMG)

Eksternal üretral sfinkter veya eksternal anal sfinkterin elektriksel aktivitesini değerlendirir. Nörolojik hastalığı olanlarda kullanılır. Detrüsör sfinkter dissinerjisi, detrüsör kontraksiyonu sırasında istemsiz sfinkter relaksasyonu, sakral refleks ark değerlendirilir

(b). Diğer sinir ileti çalışmaları

## **b. İşeme fazı disfonksiyonunu araştıran testler**

I. İşeme sonrası rezidü idrar ölçümü

II. Üroflowmetri

İşeme sırasında akım hızının zamana karşı profili çıkarılarak akım paterni elde edilir. Üroflowmetrik verileri etkileyen en önemli faktör mesane içi idrar miktarı olduğu için elde edilen verilerin anlamlı olduğunu kabul etmek için işenen idrar volümünün > 150cc olması gerekir. Total işeme zamanının < 40sn, ortalama akım hızının > 10cc/sn, maksimum akım hızının > 15cc/sn, maksimum akım hızına ulaşılan kadar geçen sürenin <10sn olması beklenir.

III. İşeme sistoüretrometrisi

Görüntüleme yöntemleri

1. USG

PVR hesaplaması, genitoüriner sistemin incelenmesi, mesane boynu pozisyonunun incelenmesi, mesane duvar kalınlığı, pelvik taban kasları ve dinamiği, üretral kapanma, inkontinans cerrahisi sonrası görülen obstrüksiyon gibi durumlar değerlendirilebilir.

2. Floroskopi ve videoürodinami

3. Sistoüretrografi

4. Sistoüretroskopi

5. IVP

6. MRI

Hastanın istirahat ve stres anındaki dinamik görüntüleri alınarak pelvik desensus değerlendirilir. Statik MRI görüntüleri ise üretra ve puboüretral ligament hakkında detaylı bilgi verir. Kompleks vakalarda operasyon öncesi anatomiyi detaylı olarak vermesi nedeniyle tercih edilebilir.

Komplike olmayan üriner inkontinans veya POP un primer incelemesinde rutin görüntüleme yöntemlerinin kullanımı tavsiye edilmemektedir.

## Yaşam kalitesinin değerlendirilmesi

Hastalar değerlendirilirken semptomların şiddeti, anatomik ve fonksiyonel bulgular ile birlikte hayat kalitesi ve sosyoekonomik ölçütler de dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte tedavilerin etkinliğinin incelenmesi amacıyla sadece semptomlardaki değişimin ölçülmesi yeterli değil, tedavilerin hayat kalitesi üzerindeki değişimleri de incelenmelidir. ICS standardizasyon komitesinin önerisi ‘üriner inkontinans, kadınların hayat kalitelerini etkileyen bir durum olmasından dolayı, inkontinans tedavilerinin etkinliğinin incelenmesinde güvenilir ve sensitif hayat kalitesi anketi kullanılmalıdır’ şeklindedir. Kullanılan anketler anketler: geçerli (validity), güvenilir (reality) ve sonuç verme gücü (responsiveness) olmalıdır. Bu amaçla bu güne kadar birçok anket formu oluşturulmuştur. Tek bir anket altın standart olarak kabul edilinceye kadar inkontinans tedavilerinin etkinlik analizinde hayat kalitesi ölçüsü olarak ilk tercih olarak IIQ veya I-QOL ve/veya UDI kullanımı tavsiye edilmektedir. Çalışmamızda kullandığımız Incontinence Quality of Life Questionnaire’in (I-QOL) Türkçe’ye valide edilmiş formu 22 sorudan oluşan, her 3 inkontinans tipi için kullanılan ve 3 skaladan oluşan (limitleyen davranış, psikososyal durum ve sosyal utanma) hayat kalitesi anketidir.

## HAYAT KALİTESİ ANKETLERİ

Incontinence Impact Questionnaire (IIQ)

Incontinence Impact Questionnaire short form (IIQ-7)

Incontinence Quality of Life Questionnaire (I-QOL)

Kings Health Questionnaire

## SEMPATOM ANKETLERİ

Incontinence Severity Index

International Conculatation on Incontinence Questionnaire short form (**ICIQ-SF**)

Urogenital Distress Inventory (**UDI**)

Kings Health Questionnaire (**KHQ**)

Bristol Female Lower Urinary Tract Symptom Questionnaire (**BFLUTS**)

Tedavi sonrası hastaları değerlendirirken tedavi öncesi uygulanan anketin kullanılması gerektiğini savunanlar olsa da bunun için geliştirilmiş anket formu da mevcut.

PGI-I (Patient Global Impression of Improvement)

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif randomize kontrollü olarak, etik kurulu onayı alındıktan sonra Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Haziran 2007- Nisan 2008 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmaya ürodinamik inceleme sonucu detrüör aşırı aktivitesi tanısı konan 80 hasta dahil edilmiştir. Randomizasyon amacı ile ilk tanı alan 40 hastaya farmakolojik tedavi olarak propiverin hidroklorür başlanmış (Grup 1), ikinci 40 hastaya trospium klorür (Grup II) verilmiştir.

Alt üriner sistem şikayetleri ile başvuran hastaların ilk klinik muayenesinde semptomları kaydedilip, tam idrar tahlili ve idrar kültürü istendi. İdrar kültüründe üreme olmayan hastalar ürojinekoloji polikliniğine sevk edildi. Hastaların ürojinekoloji polikliniğinde ayrıntılı anamnezleri alınıp, gerekli muayeneleri yapıldıktan sonra 2 günlük işeme günlüğü doldurmaları istendi. Endikasyon alan hastalar sulu lavman (Fleet enema) ile rektal temizlik sonrası invazif ürodinamik incelemeye alındılar. MMS Solar ürodinami sistemi ile yapılan incelemede dolun fazında 15cm H<sub>2</sub>O üzerinde olan ve hastada sıkışma şikayeti oluşturan detrüör kontraksiyonları detrüör aşırı aktivitesinin bulgusu olarak kabul edildi. Olguların sistoüretroskopik incelemelerinde taş, tümör veya organik kökenli lezyon tespit edilmedi. 75 yaş üzerinde, diyabet, nörolojik, kardiyak, renal, hepatik, hematolojik hastalıkları ve 3.- 4. derece pelvik organ prolapsusu olan, rezidüel idrar volümü 200ml'nin, 24 saatlik toplam idrar volümü 3000ml'nin üzerinde bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastalara tedavi seçenekleri sunulduktan sonra farmakoterapi kararı verilen 80 hasta çalışmaya alındı. İlaçlar önerilen başlangıç dozları ile hastalara reçete edildi: propiverin hidroklorür (HCl) günde 2 kez 15mg, trospiyum klorür (Cl) günde 2 kez 30 mg. 8 haftalık sonra tedavi etkinliklerinin ürodinamik ve semptomatik olarak karşılaştırılması ve yan etkilerinin hasta uyumu üzerine etkilerinin gösterilmesi amacı ile hastalar tekrar kliniğimize telefon edilerek çağrıldı. Propiverin HCl verilen gruptan 8 hasta, trospiyum Cl verilen gruptan 5 hastanın geri dönmemesi üzerine 13 hasta çalışma dışı kaldı. Verilen tedaviyi önerilen dozda ve sürede kullanmayan propiverin HCl grubunda 3, trospiyum Cl grubunda 1 hasta sadece hasta uyumunu değerlendirirken dahil edildi.

Subjektif değerlendirmede iyileşme kriteri olarak en az bir semptomda gerileme (şiddetli idrar yapma hissi, 24 saatlik miksiyon sayısı, noktüri, inkontinans sıklığı, günlük ped kullanımı) veya inkontinans yaşam kalitesi ölçeğinde skorun artması alınırken, objektif değerlendirmede ürodinamik detrüör kontraksiyonlarının kaybolması, ilk idrar hissini gecikmesi ve

maksimum mesane kapasitesindeki artış göz önünde bulunduruldu. Yaşam kalitesi ölçeklerinden I-QOL(incontinence quality of life questionnaire) kullanılıp 22 soru soruldu, 3 parametrede iyileşme karşılaştırıldı: limitleyen davranış, psikososyal durum ve sosyal utanma. İlaçların yan etkileri olarak en sık görülen ağız kuruluğu, konstipasyon, dispepsi ve bulanık görme şikayetleri sorgulandı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t test, grup içi karşılaştırmalarda ise Paired Samples test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test; grup içi değerlendirmelerde ise Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Grup içi niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### IV. BULGULAR

Propiverin grubunda (Grup I) 29, trospium grubunda (Grup II) 34 olmak üzere 63 olgu değerlendirildi.

Olguların yaşları 22 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $48,53 \pm 9,28$ 'dir. Grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p > 0,05$ ); Gravida, ve paritelere göre dağılımlarda gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ). Hastaların menapoz durumu ve çocukluk çağında görülen enürezis noktüria, sıkışma ve sık idrara gitme semptomlarının görülme oranları da iki gruba göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ). Grupların demografik özellikleri Tablo 4'de görülmektedir.

**Tablo 4: Grupların demografik özelliklere göre değerlendirmesi**

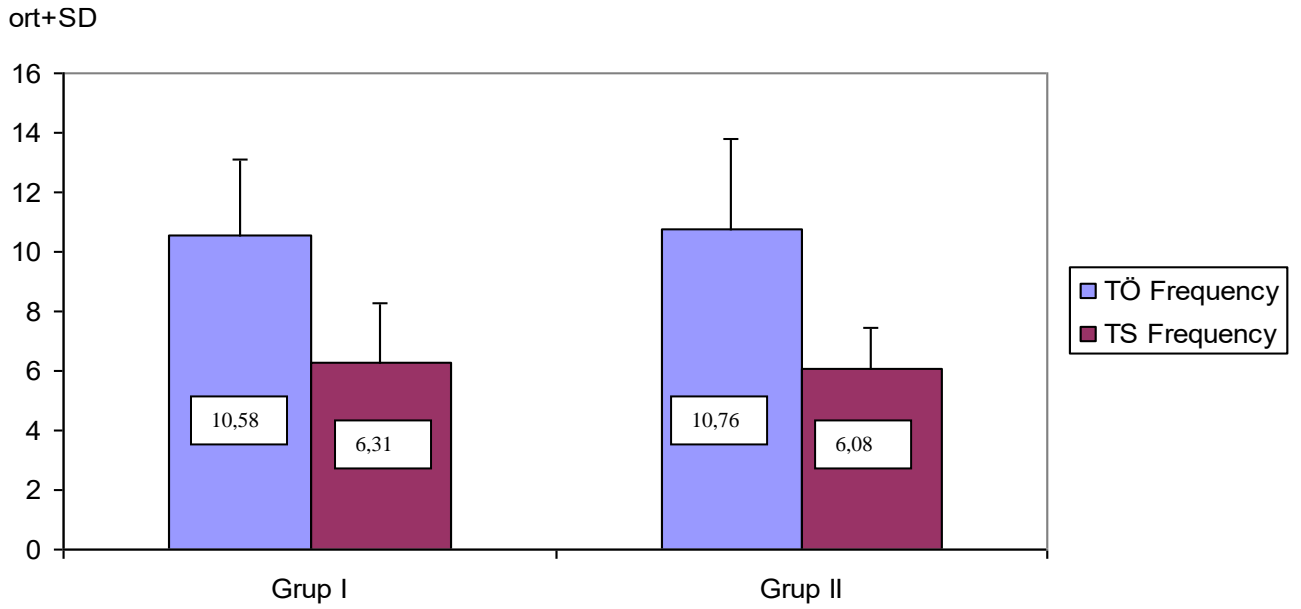
	<b>Grup I (n=29)</b>	<b>Grup II (n=34)</b>	
	<b>Ort±SD</b>	<b>Ort±SD</b>	<b>p</b>
	<b>(medyan)</b>	<b>(medyan)</b>	
<b>Yaş</b>	48,03±10,31	48,97±8,43	<b>0,693</b>
<b>Gravida</b>	3,86±1,35 (4,0)	4,02±1,33 (4,0)	<b>#0,488</b>
<b>Parite</b>	2,65±0,85 (2,0)	2,79±0,72 (3,0)	<b>#0,441</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Menapoz</b>	12 (%41,4)	18 (%52,9)	<b>0,360</b>
<b>Enürezis, sıkışma, sık idrara gitme</b>	9 (%31,0)	11 (%32,4)	<b>0,911</b>

•: student t test

#: Mann Whitney U test

♦: Ki kare test

Tedavi öncesi ve sonrası sık idrara gitme ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası sık idrara gitme ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Propiverin ile 24 saatlik miksiyon sayısında %40 iyileşme gözlenirken trospiyum ile %43.18 iyileşme olduğu görüldü (Tablo 5-Şekil 5).



**Şekil 5: Grupların sık idrara gitme (frequency) dağılımı**

**Tablo 5: Semptomatik iyileşme ölçümlerinin gruplara göre değerlendirmesi**

	<b>Grup I (n=29)</b>	<b>Grup II (n=34)</b>	
	<b>Ort±SD</b>	<b>Ort±SD</b>	<b>p</b>
	<b>(medyan)</b>	<b>(medyan)</b>	
<b>TÖ Miksiyon sayısı</b>	10,58±2,50	10,76±3,00	<b>0,801</b>
<b>TS Miksiyon sayısı</b>	6,31±1,94	6,08±1,40	<b>0,602</b>
<b>Fark</b>	4,27±1,57	4,67±2,42	
<b>•p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001</b>	
<b>TÖ Sıkışma</b>	10,44±2,55	10,41±2,69	<b>0,956</b>
<b>TS Sıkışma</b>	4,68±1,85	3,82±1,86	<b>0,070</b>
<b>Fark</b>	5,75±2,82	6,58±2,92	
<b>•p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
<b>TÖ Noktüri</b>	2,41±0,82 (2,0)	1,94±1,17 (2,0)	<b>+ 0,094</b>
<b>TS Noktüri</b>	0,65±0,55 (1,0)	0,44±0,56 (0)	<b>+ 0,113</b>
<b>Fark</b>	1,75±0,83	1,50±0,96	
<b>++p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
<b>TÖ Uİ</b>	1,86±1,81 (2,0)	2,0±1,74 (2,0)	<b>+ 0,736</b>
<b>TS Uİ</b>	0,34±0,61 (0)	0,44±0,61 (0)	<b>+ 0,428</b>
<b>Fark</b>	1,55±1,40	1,55±1,35	
<b>++p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
<b>TÖ Ped sayısı</b>	0,93±0,75 (1,0)	0,97±0,67 (1,0)	<b>+ 0,701</b>
<b>TS Ped sayısı</b>	0,27±0,45 (0)	0,38±0,49 (0)	<b>+ 0,375</b>
<b>Fark</b>	0,65±0,55	0,58±0,55	
<b>++p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	

• : student t test

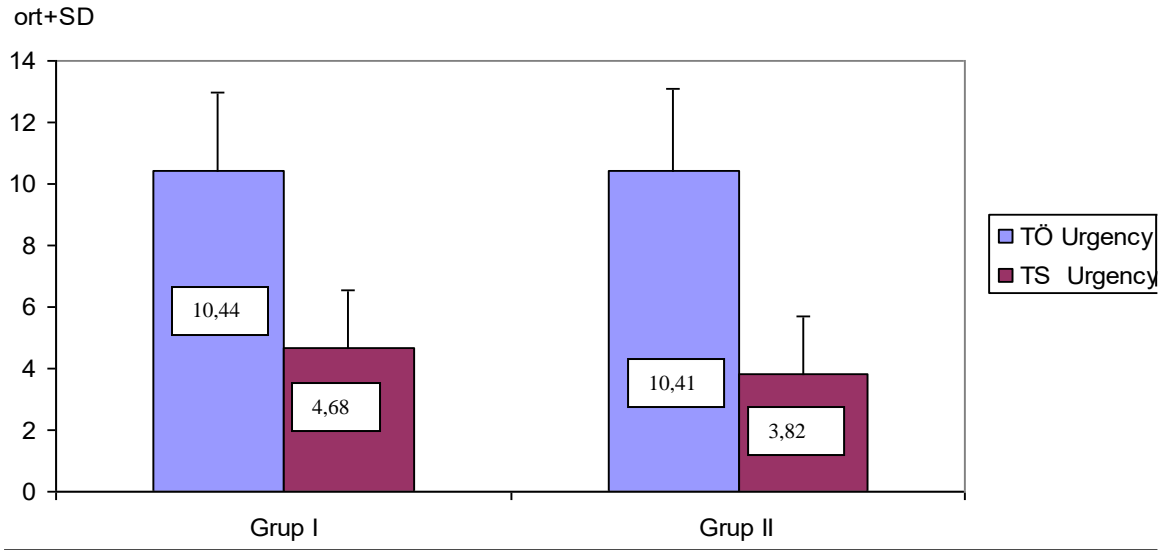
+ : Mann Whitney U test

\*\*p<0,01

••: Paired samples t test

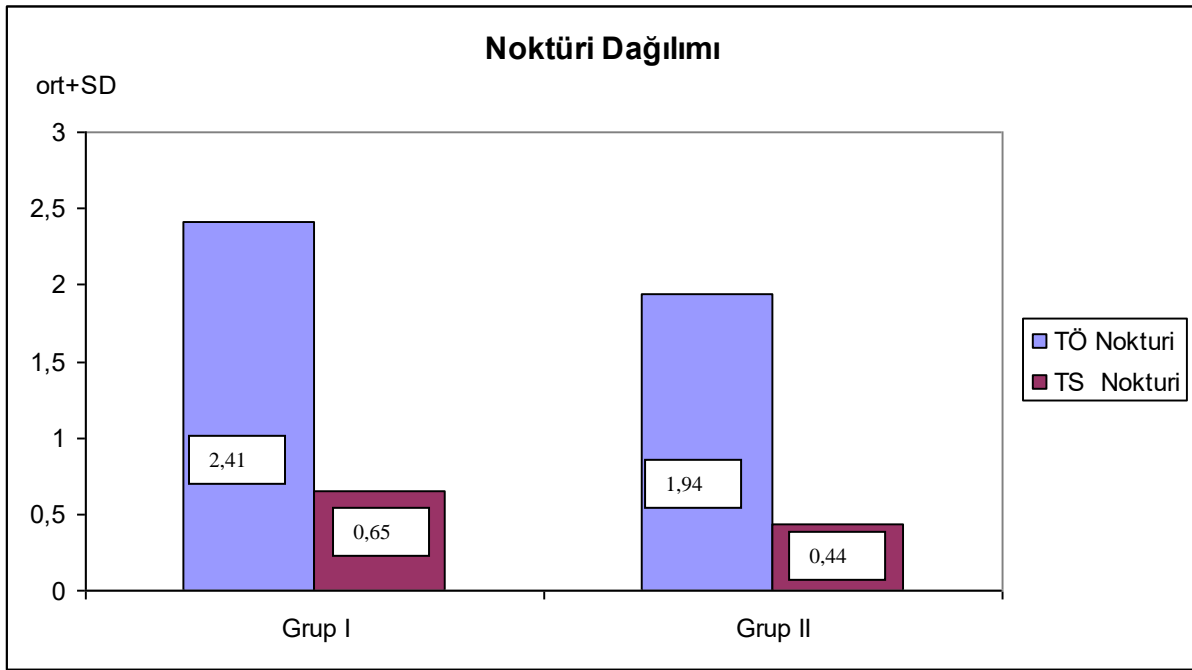
++ : Wilcoxon Signed renk test

Tedavi öncesi ve sonrası sıkışma ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ) ancak Grup I'de sıkışmada iyileşme %55 iken Grup II'de sıkışma'de iyileşme %63.27 olduğu görülmüştür. Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası sıkışma ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ )(Tablo 5-Şekil 6).



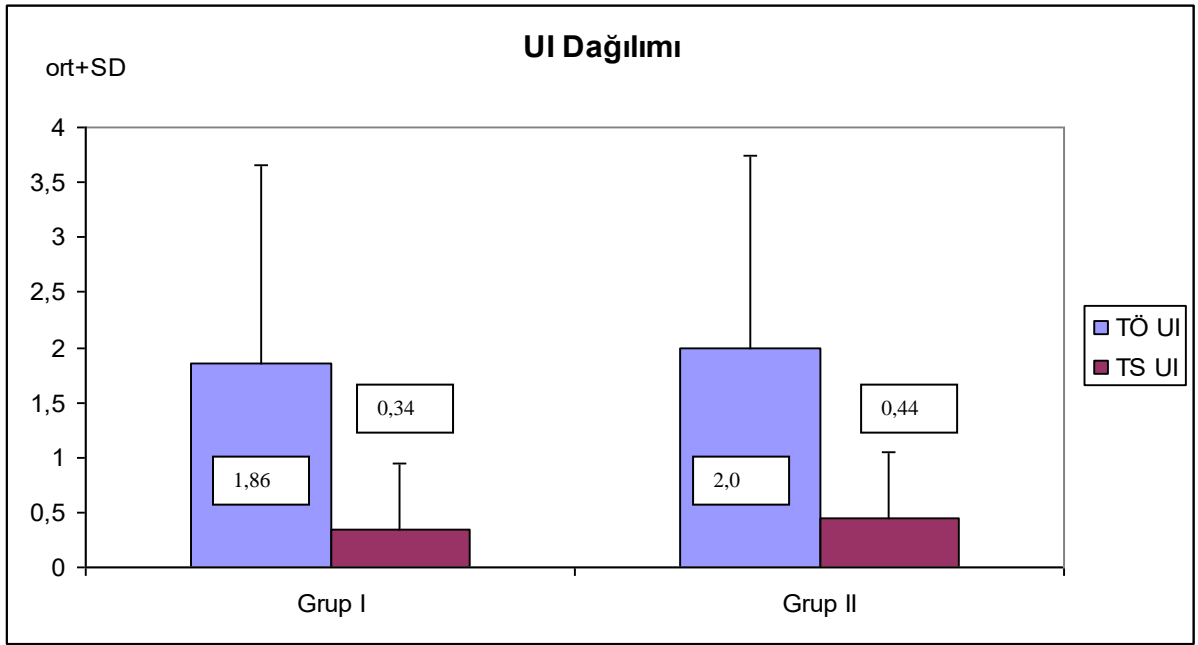
**Şekil 6: Grupların sıkışma hissinin (urgency) dağılımı**

Tedavi öncesi ve sonrası noktüri ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Propiverin ile noktüri semptomunda iyileşme % 73,03 iken trospiyum'da %77,32 olduğu görüldü. Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası noktüri ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). (Tablo 5-Şekil 7).



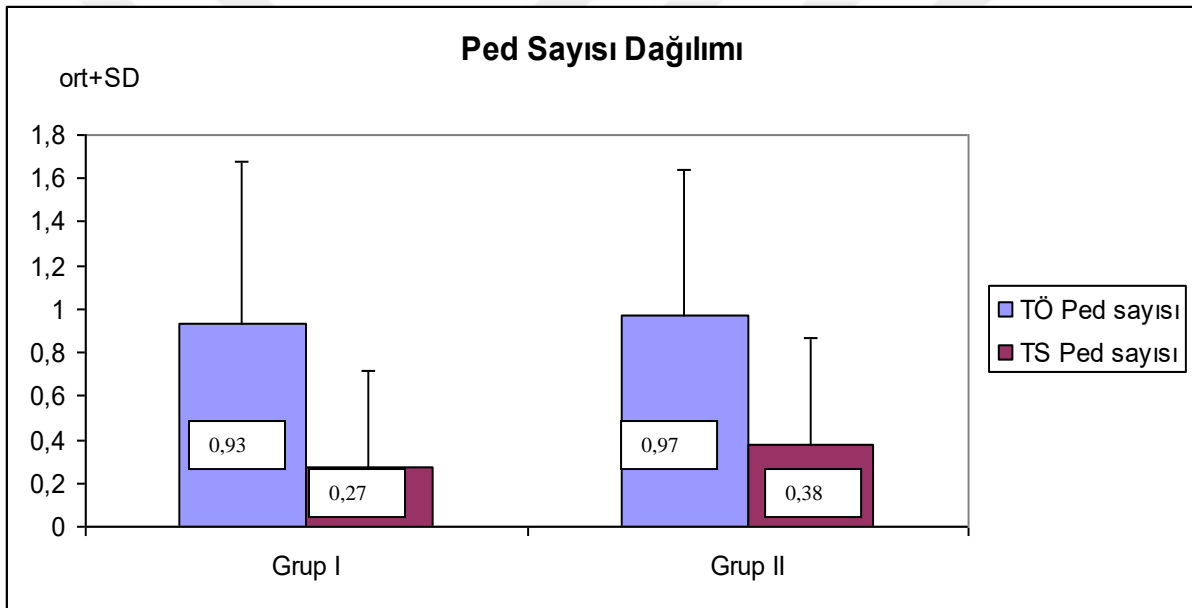
**Şekil 7: Grupların noktüri dağılımı**

Tedavi öncesi ve sonrası Uİ ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası Uİ ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Propiverin grubunda inkontinans sıklığında azalma %81.73, trospiyum grubunda %78'dir (Tablo 5-Şekil 8).



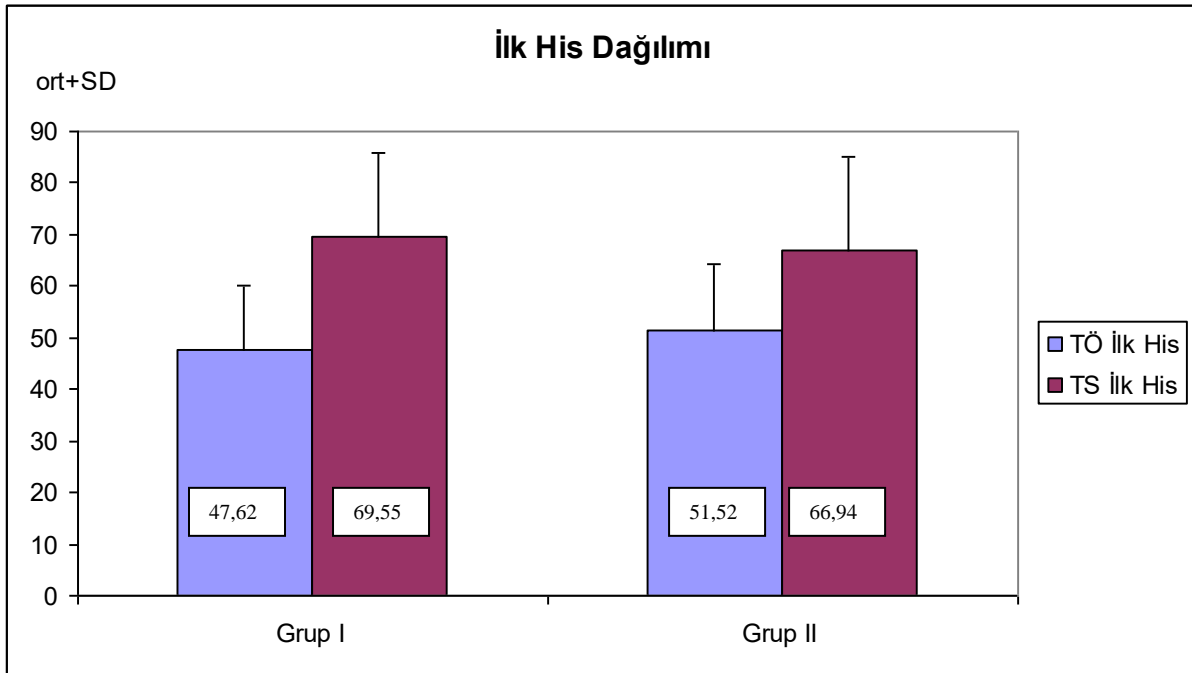
**Şekil 8: Grupların urge inkontinans dağılımı**

Tedavi öncesi ve sonrası ped sayısı ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası ped sayısı ölçümlerinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Günlük ped kullanımında azalma propiverinde %70.97, trospiyumda %60.83'dür (Tablo 5-Şekil 9).



**Şekil 9: Grupların ped sayısına göre dağılımı**

Tedavi öncesi ve sonrası ilk his ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Grup I ve Grup II’de tedavi öncesine göre tedavi sonrası ilk his ölçümlerinde görülen yükselme istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Propiverin verilen hastaların ürodinamisinde ilk his volümünde %46,80 artış saptanırken, trospiyum kullanan hastalarda %29.41 artış olduğu tespit edildi (Tablo 5-Şekil 10).



**Şekil 10: Grupların ilk his volümlerinin ölçümlerine göre dağılımı**

**Tablo 6: Ürodinamik ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi**

	<b>Grup I (n=29)</b>	<b>Grup II (n=34)</b>	<b>p</b>
	<b>Ort±SD</b>	<b>Ort±SD</b>	
<b>TÖ İlk His</b>	47,62±12,62	51,52±12,91	<b>0,231</b>
<b>TS İlk His</b>	69,55±16,14	66,94±18,03	<b>0,535</b>
<b>Fark</b>	-22,03±15,02	-15,41±15,14	
<b>•p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001</b>	
<b>TÖ Max SK</b>	308,44±61,16	325,14±77,26	<b>0,351</b>
<b>TS Max SK</b>	373,79±65,32	358,69±69,76	<b>0,376</b>
<b>Fark</b>	-65,34±40,57	-33,38±27,43	
<b>••p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
<b>TÖ Detrüsör kont. n(%)</b>	29 (% 100)	34 (% 100)	-
<b>TS Detrüsör kont. n(%)</b>	15 (% 51,7)	14 (% 41,2)	<b>+ 0,402</b>
<b>Fark</b>	14 (%48,3)	20 (% 58,8)	

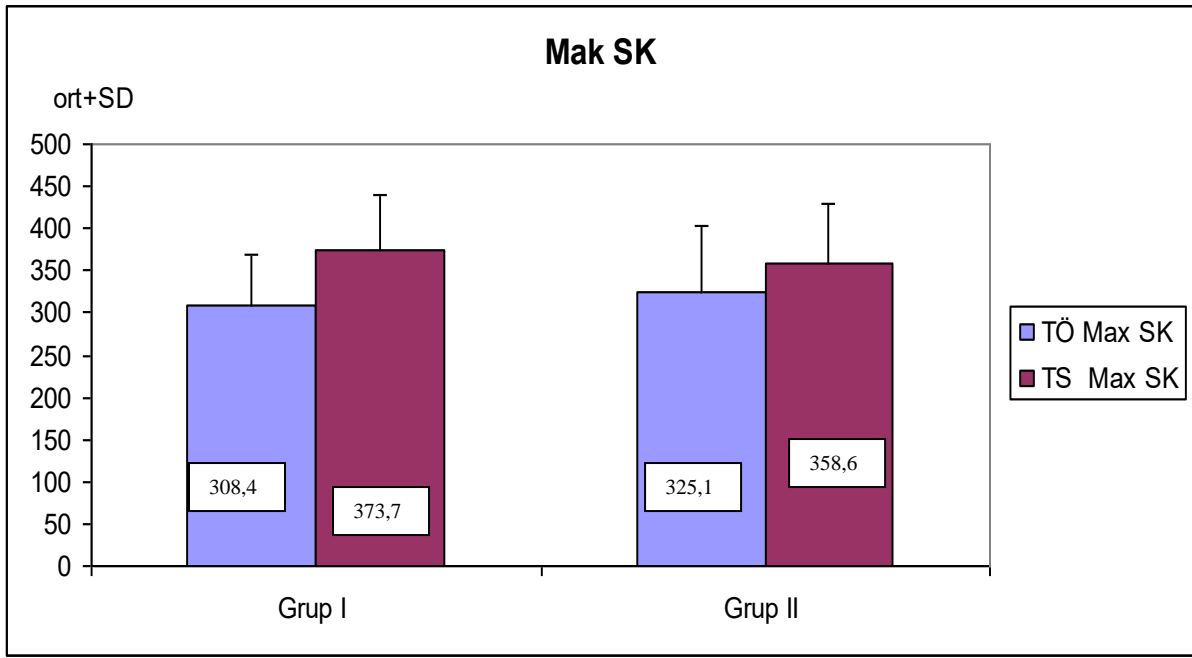
• : student t test

+ : Ki kare test

••: Paired samples t test

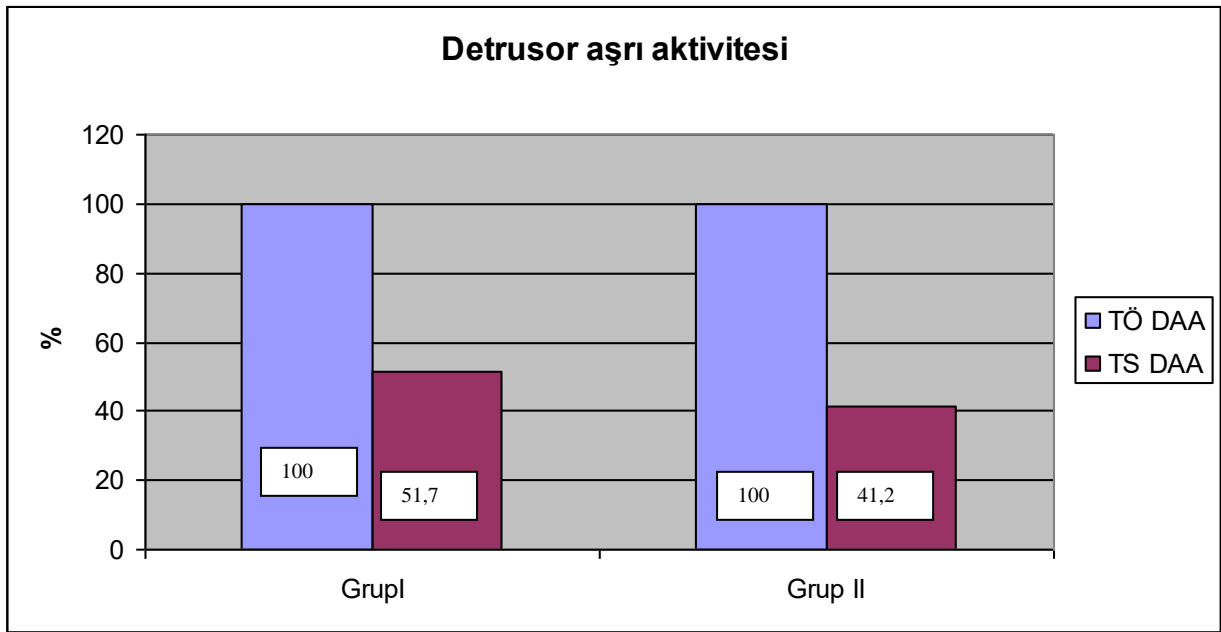
\*\*p<0,01

Tedavi öncesi ve sonrası maksimum sistometrik kapasite ölçümleri gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Grup I ve Grup II’de tedavi öncesine göre tedavi sonrası maksimum sistometrik kapasite ölçümlerinde görülen yükselme istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Propiverin ile %21.10 artış görülür iken trospiyum ile %10.5 artış izlenmiştir ( Tablo 6-Şekil 11).



**Şekil 11: Grupların maksimum sistometrik kapasite ölçümlerine göre dağılımı**

Tedavi öncesinde detrusor kontraksiyon başlangıçta her iki grupta olguların tümünde görülmekteydi. Tedavi sonrasında Grup I olguların % 51,7 oranında; Grup II olgularda ise %41,2 oranında olup gruplara göre anlamlı farklılık görülmemektedir ( $p>0,05$ )(Tablo 6-Şekil 12).

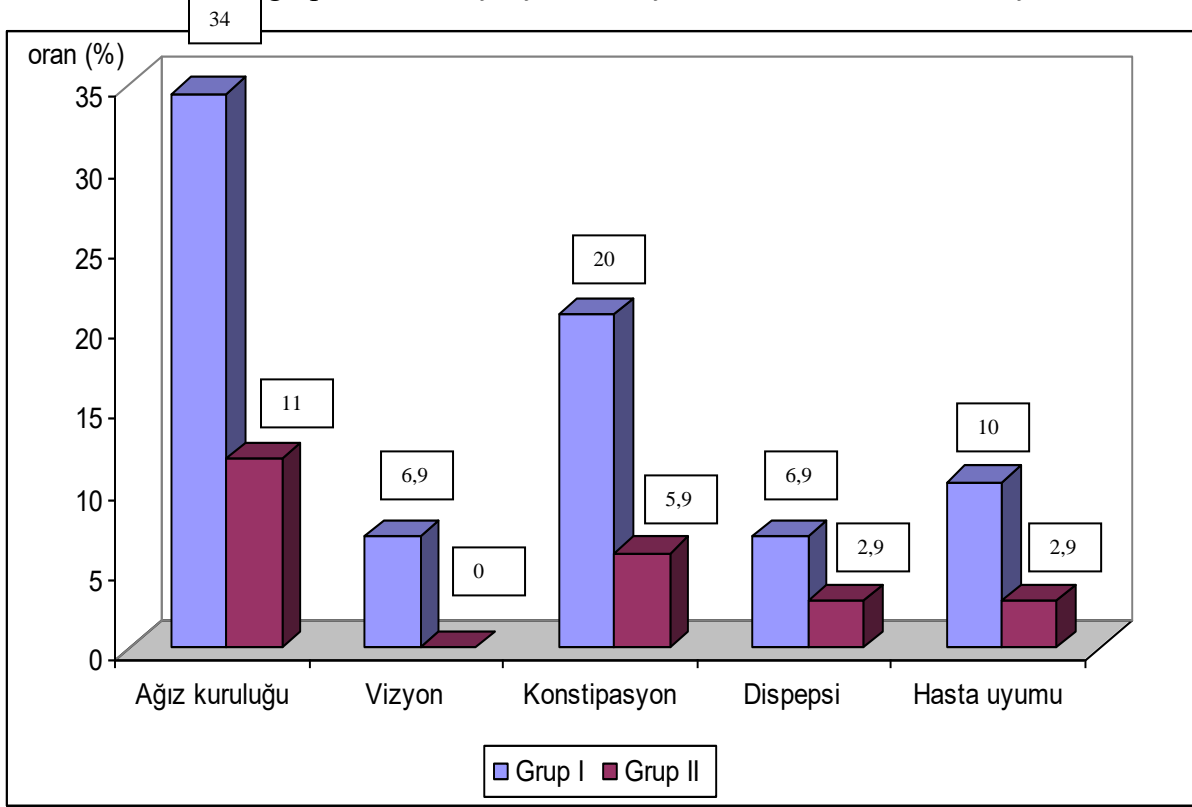


**Şekil 12: Tedavi öncesi ve sonrası iki grup için ürodinamik detrusor kontraksiyonları görülme oranları**

Ağız kuruluğu oranları Grup I olgularda Grup II'ye göre anlamlı düzeyde yüksek oranda görülmektedir ( $p<0,05$ ).

Bulanık görme, konstipasyon, dispepsi, ve hasta uyumu oranları ise gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ) (Tablo 7-Şekil 13).

Yan etkilerin gruplar arası karşılaştırılması Şekil 9 ve Tablo 4 te verilmiştir.



Şekil 13: Grupların yan etkilere göre dağılımı

Tablo 7: Yan etkilerin gruplara göre değerlendirilmesi

	Grup I (n=29)	Grup II (n=34)	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
<b>Ağız kuruluğu</b>	10 (% 34,5)	4 (% 11,8)	<b>0,031*</b>
<b>Bulanık görme</b>	2 (% 6,9)	0	<b>0,208</b>
<b>Konstipasyon</b>	6 (% 20,7)	2 (% 5,9)	<b>0,129</b>
<b>Dispepsi</b>	2 (% 6,9)	1 (% 2,9)	<b>0,590</b>
<b>Hasta uyumu</b>	3 (% 10,3)	1 (% 2,9)	<b>0,326</b>

•: Ki kare test

\* $p < 0,05$

Tedavi öncesi ve sonrası limitleyen davranış, psikososyal durum ve sosyal utanma ölçümleri, gruplara göre anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Grup I ve Grup II'de tedavi öncesine göre tedavi sonrası limitleyen davranış, psikososyal durum ve sosyal utanma ölçümlerinde görülen yükselme istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. ( $p<0,001$ ). Propiverin alan hastaların yaşam kalitesi ölçeğinde %65.84 artış, trospiyum alanlarda %64.79 artış olduğu bulundu. (Tablo 8, Şekil 14-16)

**Tablo 8: Yaşam kalitesi ölçümlerinin gruplara göre değerlendirilmesi**

	<b>Grup I (n=29)</b>	<b>Grup II (n=34)</b>	
	<b>Ort±SD</b>	<b>Ort±SD</b>	<b>p</b>
	<b>(medyan)</b>	<b>(medyan)</b>	
<b>TÖ Limitleyen davranış</b>	14,37±3,83	14,91±3,25	<b>0,553</b>
<b>TS Limitleyen davranış</b>	24,41±5,71	26,38±4,78	<b>0,142</b>
<b>Fark</b>	-10,03±5,26	-11,47±4,72	
<b>••p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001</b>	
<b>TÖ Psikososyal durum</b>	19,65±3,16	19,58±3,26	<b>0,935</b>
<b>TS Psikososyal durum</b>	31,24±4,51	30,55±4,43	<b>0,548</b>
<b>Fark</b>	-11,58±3,70	-10,97±5,12	
<b>••p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	
<b>TÖ Sosyal utanma</b>	11,62±3,13	12,35±2,88	<b>0,338</b>
<b>TS Sosyal utanma</b>	20,06±2,40	20,26±2,83	<b>0,771</b>
<b>Fark</b>	-8,44±2,22	-7,91±2,96	
<b>••p</b>	<b>0,001**</b>	<b>0,001**</b>	

• : student t test  
\*\*p<0,01

••: Paired samples t test





## V. TARTIŞMA

Üriner inkontinans toplumun ortalama %10-40'ını etkileyen yaşla birlikte prevalansı artan, sosyal veya hijyenik bir problem haline gelen ve objektif olarak gösterilebilen istem dışı idrar kaçırma şikayetidir (1). Ancak alt üriner sistem semptomları üriner inkontinansla sınırlı değildir. Herhangi bir patolojik veya metabolik nedenin ortaya konulmadığı başta sıkışma hissi olmak üzere sık idrara çıkma, gece idrara çıkma ve sıkışma inkontinansının birlikte görülebildiği semptomlar topluluğu aşırı aktif mesane sendromu olarak tanımlanır (1). AAMS nedenlerinden biri olan detrusor aşırı aktivitesi ise ürodinamik bir bulgu olup sistometride istemsiz detrusor kontraksiyonunu tanımlar ancak AAMS olanlarda %50 normal sistometrik bulgular saptanır.

AAMS ve DAA'nin patofizyolojisinde yaş, primer faktörlerden biridir. NOBLE (16) ve SIFO-EU (17) çalışma sonuçları da bunu desteklemektedir. 24-65 yaş arasındaki hastaların dahil edildiği çalışmamızda, her iki grupta yaş ortalamaları arasında anlamlı bir fark yoktur. Doğumla ilgili olan faktörler; daha çok pelvik relaksasyon ve SÜİ'a neden olmaktadır. Çocukluk döneminde enüresis noktüria, sık idrara gitme ve sıkışma semptomlarının bulunması, ileri yaşta gelişecek AAM için risk faktörü olduğu düşünülmekte ise de literatürde bu konu üzerinde yapılmış çok fazla araştırma bulunmamaktadır. Fitzgerald ve ark. (43) yaptığı 40-69 yaşları arasında 2109 kadını kapsayan toplum bazlı kohort çalışmada çocukluk döneminde sık idrara gitme problemi olanlar ileri yaşlarda sıkışma olma olasılığı, çocuklukta noktüri yaşayanlar ileri yaşlarda noktüri şikayetinin olma olasılığı, inkontinansı ve enüresis noktüria olanların, daha sonra urge inkontinans gelişme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda çocukluk çağında sık idrara gitme, sıkışma veya enüresis noktüria şikayeti olan hastaların dağılımında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmaz iken topluma göre sıklığı daha yüksek bulunmuştur.

AAMS olan veya DAA'yi saptanan hastalarda tedavi yaklaşımı aynıdır: birinci basamak olarak yaşam stilinin değiştirilmesi ve konservatif tedavilerin denenmesi, başarısız olduğu durumlarda farmakoterapiye geçilmesi önerilmektedir (44). Cochrane kütüphanesi derlemesinde mesane eğitimi; yan etkisinin olmaması ve farmakoterapi kadar etkin olması nedeniyle AAM semptomları için tavsiye edilebileceği söylenmiştir (30). AAM ve DAA'de en sık kullanılan tedavi yöntemi antikolinerjiklerdir. Bunlardan günümüzde oksibutin, tolterodin ve trospiyum en sık tercih edilen ilaçlardır.

Çalışmamızda farmakoterapötik olarak seçtiğimiz ve ülkemizde de sık kullanılan trospiyum klorür(Cl) ve propiverin hidroklorürün(HCl) literatürde çok sayıda plasebo

kontrollü çalışmaları mevcuttur ancak birbirleri ile karşılaştırmalı çalışması şu ana kadar yapılmamıştır. Trospiyum Cl Avrupa'da 20 yıldır kullanılan bir ilaç olmasına rağmen ABD'de kullanımı için 2004 ve 2006 yıllarında yayınlanan iki faz III çalışması sonrasında 2006 yılında lisans almıştır (45, 46). Bu zamana kadar yapılan çalışmalarda aşırı aktif mesane semptomları olan hastalara ürodinami yapılarak detrusor aşırı aktivitesi olanlara tedavi verilmiş ve tedavi sonrası ürodinamik parametreleri karşılaştırmak amacı ile ürodinami tekrarı yapılmıştır. Çalışmamızda da hastaların semptomları ile birlikte ürodinamik parametrelerinin karşılaştırmasını yaparak hem subjektif hem de objektif değerlendirme yapıldı.

Literatürde Trospiyum Cl ile yapılan 20'nin üzerinde klinik çalışma mevcuttur ancak bunlardan 9'u ön plana çıkmaktadır. Çalışmalarda kullanım süreleri farklı olmasına rağmen genellikle kullanım dozu 20mg günde 2 kezdir. Ancak ülkemizde 15 mg ve 30 mg'lık iki formu olduğu için önerilen etkin doz ve hasta uyumunu göz önüne alarak günde 2 kez 30mg kullanımını uygun gördük. Madersbacher ve ark. (47) tarafından nörojenik detrusor aşırı aktivitesi olan 80 hastaya terapötik cevaba göre doz ayarlaması yaptıkları çalışmada, 45mg trospiyum Cl'ün standart doz olarak kullanılabilceği, doz ayarlamasına gerek olmadığı gösterilmiştir.

Halaska ve ark.'nın (48) trospiyum ile oksibutinin'i karşılaştırdıkları çok merkezli çift-kör kontrollü çalışmada detrusor instabilitesi gösterilen 358 hasta tedavi verildikten 1 yıl sonra değerlendirilmiştir. Trospiyum Cl günde 2 kez 20 mg, oksibutinin günde 2 kez 5 mg kullanılan hastalar arasında semptomatik ve ürodinamik parametreler açısından fark gözlenmemiştir. Her iki grupta da sıkışma, sık idrara gitme, noktüri ve urge inkontinansa azalma olurken, maksimum sistometrik kapasite de artış gözlenmiştir. Yan etkiler açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Junemann ve ark. (49) tolterodine ile karşılaştırdıkları 234 hastanın dahil edildiği çok merkezli çift-kör plasebo kontrollü çalışmada trospiyum Cl 20 mg günde 2 doz ile tolterodine 2 mg günde 2 doz kullanımı sonrasında her iki grupta da sık idrara gitme'de azalma tespit edilmiştir.

AAM; plaseboya yanıtı yüksek olması nedeni ile ilaç karşılaştırmalarının plasebo kontrollü olması diğer hastalıklara göre daha önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda plasebo kullanılmaması çalışmamızın zayıf noktalarından biridir.

Alloussi ve ark. (50) 309 hasta ile yaptığı plasebo kontrollü randomize çift-kör çok merkezli çalışmada 3 hafta trospiyum Cl 20 mg günde 2 kez kullanımı sonrasında semptomatik iyileşme (%59 vs %23, plasebo), maksimum sistometrik kapasitede artış (207ml'den 286ml'ye yükselme) ve ilk istemsiz kontraksiyondaki volüm (100ml) artışını

plaseboya göre anlamlı bulmuşlardır. Aynı çalışma Cardozo ve ark. (51) tarafından tekrarlanıp, plasebo kontrollü randomize çift-kör çok merkezli 208 hasta ile 3 hafta trospiyum Cl günde 2 kez 20 mg kullanımı sonrasında semptomatik iyileşme plaseboya göre 3 kat daha fazla olup, ilk istemsiz kontraksiyondaki volüm ve maksimum sistometrik kapasitede artış anlamlı bulunmuş, yan etkiler her iki grupta da benzer bulunmuştur.

Genel olarak antikolinergik tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesinde 4 hafta beklenilmesi gerektiği savunulsa da bu trospiyum klorür için geçerli değildir. Sand ve ark. (52) trospiyum Cl'ün sık idrara gitme üzerine etkisi 3. günde plasebodan ayrılmaya başlayıp, ilk 7 günlük tedavide urge inkontinans sıklığında da belirgin azalma kaydetmişlerdir. Rudy ve ark. (45) plasebo kontrollü çalışmalarında trospiyum Cl'ün sıkışma şiddetinde 3. günde, sık idrara gitme'de 5. günde anlamlı olarak azalma olduğunu gösterdiler.

ABD'de Rudy ve Zinner (45, 46) tarafından yapılan iki faz III çalışmada ICS'nin 2002'de yaptığı tanıma göre AAMS olan hastalara ürodinami yapılmadan 12 hafta süre ile trospiyum Cl 20 mg günde 2 kez verilmiştir. Toplam 1157 hastanın dahil olduğu çok merkezli plasebo kontrollü çalışmalara urge veya urge ağırlıklı miiks inkontinansı olan, haftada en az 7 kez inkontinans yaşayan, minimum işeme sıklığı haftada 70 olanlar alınmıştır. Karşılaştırılan parametreler; sık idrara gitme, urge inkontinans sıklığı, işeme volümü, Indevus Sıkışma Severity Scale (IUSS) olup hepsini Overactive Bladder Symptom Composite Score (OAB-SCS) adı altında değerlendirilmiştir. Indevus Sıkışma Severity Scale (IUSS) AAM'nin temel semptomu olan sıkışma'nin sıklığından çok şiddetinin önemini ortaya koymak amacı ile 4 puanlı ölçeklendirme oluşturulup valide edilmiştir. Her iki çalışmanın sonucunda tüm parametrelerde anlamlı olarak azalma tespit edilmiştir. Ortalama bazal OAB-SCS 36 kabul edilen çalışmada trospiyum Cl ile plasebo karşılaştırıldığında hafif AAM olan hastalarda 5 ve 1, orta AAM'de 10 ve 5 , ağır AAM'de 13 ve 9 olarak sonuçlar elde edilmiştir. Zinner ayrıca IIQ skalsını kullanarak yaşam kalitesini sorguladığında trospiyum Cl ile tedavi sonrası plaseboya göre belirgin iyileşme olduğunu göstermiştir. Yan etkiler açısından karşılaştırıldığında ağız kuruluğu (%20.1 vs %5.8) ve konstipasyon (%9.6 vs %4.6) dışında plasebo ile aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeni trospiyum Cl'ün kuarterner amin bileşiği olup, düşük lipofilik özellik göstermesi ve teorik olarak kan-beyin bariyerini geçememesidir. Böylece diğer antikolinergik ilaçların neden olduğu uyku bozukluğu, halüsünasyon, konfüzyon ve hafıza değişiklikleri trospiyumda görülmez. Trospiyumun bu özelliğini göz önünde bulundurarak yaptığımız çalışmada en sık görülen yan etkilerden ağız kuruluğu, konstipasyon ve dispepsi sorgulanmıştır.

Propiverin HCl ile yapılan 9 adet randomize kontrollü çalışma mevcut olup çalışmaların büyük bir kısmı 2004 yılından sonra yapılmıştır (53). Yapılan çalışmaların hiçbirinde ürodinami kullanılmamış sadece semptomatik iyileşme parametreleri karşılaştırılmıştır.

AAMS olan 988 hastanın değerlendirildiği Jünemann ve ark.'a (54) ait plasebo kontrollü, randomize, çift-kör çalışmada propiverin HCl IR 15 mg günde 2 kez ile propiverin HCl ER 30 mg tek doz formülasyonları verilerek 5 hafta sonra subjektif iyileşme karşılaştırılmıştır. Her iki formülasyon ile plasebo karşılaştırıldığında semptomlarda ve King's Health Questionnaire ile değerlendirilen yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme saptanmıştır. Ülkemizde propiverin HCl'ün sadece 15mg kullanım şekli olması nedeni ile çalışmamızda 15mg günde 2 kez şeklinde hastalara reçete edilmiştir.

Literatürde propiverini bugüne kadar; oksibutinin, tolterodine ve solifenasin ile karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. 2007 yılında yayınlanan Yamaguchi ve ark. (55) tarafından 1593 hasta üzerinde yapılan, plasebo kontrollü, randomize, çift-kör, çok merkezli, faz III çalışmada, solifenasinin 5 mg ve 10 mg günlük dozları ile propiverin günde 2 kez 20 mg semptomatik ve yaşam kalitesi ölçeklerinde iyileşme açısından karşılaştırılmıştır. Solifenasinin her iki dozu ile propiverin arasında anlamlı bir fark bulunmaz iken plasebo ile her iki ilaç karşılaştırıldığında iyileşme oranları anlamlı bulunmuştur.

Tedavilerin etkinliğinin incelenmesi amacıyla sadece semptomlardaki değişimin ölçülmesi yeterli değildir, tedavilerin hayat kalitesi üzerindeki değişimleri de incelenmelidir. ICS standardizasyon komitesinin önerisi; üriner inkontinans, kadınların hayat kalitelerini etkileyen bir durum olmasından dolayı inkontinans tedavilerinin etkinliğinin incelenmesinde güvenilir ve sensitif hayat kalitesi anketi kullanılmalıdır. Tek bir anket altın standart olarak kabul edilinceye kadar, inkontinans tedavilerinin etkinlik analizinde, hayat kalitesi ölçüsü olarak ilk tercih olarak IIQ veya I-QOL ve/veya UDI kullanımı tavsiye edilmektedir (56). Sonuçların değerlendirilmesinde tedavinin öncesi ve sonrasında aynı ölçüm yöntemleri kullanılmalıdır ve subjektif ve objektif ölçütlerin her ikisini de içermelidir. Çalışmamızın sonuçları subjektif (semptoma özgü ve I-QOL anketi) ve objektif (ürodinamik parametreler) kriterler kullanılarak değerlendirilmiştir. Detrüsör aşırı aktivitesinin semptomlarında (sık idrara gitme, sıkışma, urge inkontinans ve noktüri) iyileşme, her iki grupta anlamlı olmasına rağmen, birbirleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ancak sıkışma semptomunda iyileşme trospiyum klorürde diğer semptomlara göre daha fazladır. Ürodinamik parametrelerden ilk idrar hissindeki volüm ve maksimum sistometrik kapasitedeki artış her iki grupta da belirgin olarak artmıştır ancak birbirleri arasında istatistiksel olarak fark

bulunmamıştır. İlaç yan etkileri açısından propiverinde ağız kuruluğu anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş olup karşılaştırılan diğer yan etkilerde; konstipasyon, dispepsi ve bulanık görme de anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Hasta sayısının az olmakla beraber literatürde propiverinin ürodinamik parametrelerle karşılaştırılmamış olması ve trospiyum Cl ile propiverin HCl'ü karşılaştıran başka bir çalışmanın bulunmaması çalışmamızın gücünü arttırmaktadır.



## VI. ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to compare the effectiveness of trosipium chloride and propiverine hydrochlorid on detrusor overactivity in the view of symptoms, urodynamic parameters and quality of life scores.

**Materials and Methods:** 63 women with urodynamically proven detrusor overactivity included to the prospective randomised controlled study. Group I (n=29) were given propiverine hydrochlorid and Group II (n=34) were given trosipium chloride. After 8 week-treatment participants were clinically and urodynamically reevaluated. Outcomes of interest were patient perceived cure or improvement in symptoms, differences in number of incontinent episodes and number of voids in 24 hours, urodynamic measures of bladder function (volume at first sensation, maximum cystometric capacity, and presence of detrusor contractions) and side effects.

**Results:** At the end of the treatment no difference was noted in the aspects of symptomatic and urodynamic improvement but dryness of mouth (34% vs. 11.8%,  $p=0.031$ ) was statistically significant in propiverine group ( $p<0.05$ ). Improvement in frequency (40% vs. 43.18%,  $p>0.05$ ), urgency (55% vs. 63.2%,  $p>0.05$ ), nocturia (73.03% vs. 77.02%,  $p>0.05$ ), urge incontinence (81.73%, vs. 78%  $p>0.05$ ), episodes and number of ped usage per day (70.97% vs. 60.83%) decreased in group I and group II in a statistically significant manner ( $p<0.001$ ). According to urodynamic parameters increase in volume at first sensation (46,80% vs. 29.41%,  $p>0.05$ ), maximum cystometric capacity (21.10% vs. 10.5%,  $p>0.05$ ) and disappearance of detrusor contractions (48.3% vs. 58.8%,  $p>0.05$ ) were noted in both groups in a statistically significant manner ( $p<0.001$ ). Improvement of quality of life scores in both groups ( $p<0.001$ ) and no difference was found between group I and group II scores ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** This comparative study suggests that both propiverine hydrochlorid and trosipium chloride are effective in the treatment of detrusor overactivity but the expectance from anticholinergic drugs is minimum side effects so trosipium chloride is more advantageous in this view.

## VII. KAYNAKLAR

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-178
2. Hunskar S, Arnold EP, Burgio K, et al. Epidemiology and natural history of urinary incontinence (comment). *Int Urogynecol J* 2000;11:301-319
3. Naughton MJ, Wyman JF Quality of life in geriatric patients with lower urinary tract dysfunction. *Am J Med Sci* 1997;314:219-227
4. Hu TW, et al. Incontinence. 2002. Hu TW; *Urology*. 2004
5. Sadler TW (1990) Langman's Medical Embryology Sixth Edition 260-296
6. Weber AM, Abrams P, Brubaker L, Cundiff G, Davis G, Dmochowski RR, Fisher J, Hull T, Nygaard I, Weidner AC. The standardisation of terminology for researchers in female pelvic floor disorders. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;12(3):178-86.
7. De Lancey JOL: Structural support of the urethra as it relates to stress urinary incontinence: the hammock hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 170 :1713-1723,1994.
8. Petros P. The Female Pelvic floor function, dysfunction and management according to integral theory, Second edition, 2005.
9. De Lancey JOL : Anatomy and Physiology of urinary incontinence. *Clinical Obstet Gynecol* 33(2): 298- 307, 1990.
10. Reitz A, Wefer B, Schurc B. New understanding of central and peripheral interaction between bladder and sphincter function. *EAU Update series* 2004;2.153-160.
11. Resnick NM. Geriatric incontinence. *Urol clin North Am*. 1996;23:55-74.
12. Farrell SA, Allen VM, Basket TF. Parturition and urinary incontinence in primiparas. *Obstet Gynecol* 2001;97:350-356.
13. Morkved S et al. Prevalence of urinary incontinence during pregnancy and postpartum. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 1999;10(6):394-8.
14. Rotviet G, Hannestad YS, Daltveit AK, et al. Age and type dependent effects of parity on urinary incontinence: the Norwegian EPICONT Study. *Obstet Gynecol* 2001;98:1004-1010.
15. Artibani W. Diagnosis and significance of idiopathic overactive bladder. *Urology*. 1997;50(suppl 6A):25-32.

16. Milsom I. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population based prevalence study. *BJU Int* 2001;87(9):760-6.
17. Özerdoğan N, Beji NK, Yalçın Ö. Urinary incontinence: its prevalence, risk factors and effects on the quality of life of women living in a region of Turkey. *Gynecol and Obstet Invest.* 2004;58(3):145-50.
18. Schafer W, Abrams P, et al. Good urodynamic practices: uroflowmetry, filling cystometry, and pressure-flow studies. *Neurourol Urodyn* 2002;21(3):261-74.
19. Brown JS, et al. Comorbidities associated with overactive bladder. *Am J Manag Care.* 2000; 6(11 Suppl):574-9.
20. Chiaffarino F et al. Impact of urinary incontinence and OAB on quality of life. *Eur Urol* 2003; 43:535-8.
21. Sand P, Goldberg R, Dmochowski R. The impact of the overactive bladder syndrome on sexual function: A preliminary report from the Multicenter Assessment of Transdermal Therapy in Overactive Bladder with Oxybutynin trial. *AJOG* 2006;195:1730-5.
22. Haferkamp A, Dörsam J, Elbadawi A. Ultrastructural diagnosis of neuropathic detrusor overactivity: validation of a common myogenic mechanism. *Adv Exp Med Biol.* 2003;539(Pt A):281-91.
23. Brading A. A myogenic basis for the overactive bladder. *Urology.* 1997;50(S6A):57-67.
24. Elbadawi A. Pathology and pathophysiology of detrusor in incontinence. *Urol Clin North Am.* 1995;22:499-512.
25. Mills TW, Greenland JE, McMurray G, et al. Studies of the pathophysiology of idiopathic detrusor instability: The physiological properties of the detrusor smooth muscle and its pattern of innervation. *J Urol* 2000; 163:646-651.
26. Hailemariam S, Elbadawi A, Yalla SV, et al. Structural basis of geriatric voiding dysfunction. V. Standardized protocols for routine ultrastructural study and diagnosis of endoscopic detrusor biopsies. *J Urol.* 1997;157:1783-1801.
27. Barber MD, Kuchibhatla MN, Pieper CF, et al. Psychometric evaluation of 2 comprehensive condition-specific quality of life instruments for women with pelvic floor disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:1388-1395.
28. Barber MD, Walters MD, Bump RC. Short forms for two condition specific quality of life questionnaires for women with pelvic floor disorders (PFDI-20 & PFIQ-7). *Am J Obstet Gynecol.* 2005.
29. Cannon WT, DaMaser M. Pathophysiology of the lower urinary tract: continence and incontinence. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2004; 47:28-35.

30. Hay-Smith EJ, Bo K, Berghmans LC, et al. Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;2.
31. Brown JS, Grady D, Ouslander JG, et al. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. *Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Obstet Gynecol* 1999;94:66-70.
32. Abrams P, Wein AJ. *The Overactive Bladder— A Widespread and Treatable Condition.* 1998.
33. Silva AW. Pharmacologic management of incontinence and voiding dysfunction. *J Pelvic Med Surg* 2005;11:1-37.
34. Landis JR, Kaplan S, Swift S, et al. Efficacy of antimuscarinic therapy for overactive bladder with varying degrees of incontinence severity. *J Urol.* 2004;171:752-756.
35. Jonas U, Hofner K, Madersbacher H, et al. Efficacy and safety of two doses of tolterodine versus placebo in patients with detrusor overactivity and symptoms of frequency, urge incontinence and urgency: urodynamic evaluation: the International Study Group. *World J urol.* 1997;15:144-151.
36. Sand PK, Miklos J, Ritter H, et al. A comparison of extended-release oxybutynin and tolterodine for treatment of overactive bladder in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2004;57; 243-248.
37. van Kerrebroeck P, Kreder K, Jonas U, Zinner N, Wein A. Tolterodine once-daily: superior efficacy and tolerability in the treatment of the overactive bladder. *Urology* 2001;57:414-21.
38. Appell RA, Sand PK, Dmochowski RR. Et al. Prospective randomized controlled trial of extended-release oxybutynin chloride and tolterodine tartrate in the treatment of overactive bladder: results of the OBJECT study. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:358-63.
39. Diokno AC, Appell RA, Sand PK, et al. Prospective randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of the extended-release formulations of oxybutynin and tolterodine for overactive bladder: results of the OPERA trial. *Mayo Clin Proc* 2003;78:687-95.
40. Sussman D, Garely A. Treatment of overactive bladder with once daily extended-release tolterodine or oxybutynin: the Antimuscarinic Clinical Effectiveness Trial (ACET). *Cur Med Res Opin* 2002;18:177-84.
41. Chapple CR, Martinez\_Garcia R, Selvaggi L, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended-release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005;48:464-70.

42. Sampsellem CM, Harlow SD, Skurnick J, Brubaker L, Bondarenko I. Urinary incontinence predictors and life impact in ethnically diverse perimenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2002;100:1230-1238.
43. Stephenson T. *Urodynamics: Principles, Practice and Application.* 2nd ed, 1994.
44. Sampsellem CM, Wyman JF, Thomas KK, et al. Continence for women: evaluation of AWHONN's third research utilization Project. Association of Women's health Obstetric and Neonatal Nurses. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.*2000;29(1):9-17.
45. Visco AG et al. Effects of examination technique modifications on POP-Q results. *Int Urogynecol J*,14;136-40,2003.
46. Rudy D, Cline K, Harris R, et al. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology* 2006;67(2):275-80
47. Zinner N, Gittelmann M, Harris R, et al. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol* 2004;171:2311-5
48. Junemann KP, Al-Shukri S. Tolerability of trospium chloride and tolterodine in 234 patients with urge syndrome: a double-blind, plasebo-controlled multicentre clinical trial. *Neurourol Urodyn.* 2000;19:488-490.
49. Alloussi S, Laval KU, Eckert R, et al. Trospium chloride in patients with motor urge syndrome (detrusor instability): a double-blind , randomized, multicentre, plasebo-controlled study. *J Clin Res.* 1998;1:439-451.
50. Cardozo L, Chapple CR, Tooze-Hobson P, et al. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: plasebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU Int.* 2000;85:659-664.
51. Sand P, Dmochowski R. Trospium chloride improves the symptoms of overactive bladder within one week. Presented at the International Continence Society Meeting. Florence, Italy, 2003. Abstract #370.
52. Yamaguchi O, Marui E, Kakizaki H, et al. Randomized, double-blind, plasebo-and propiverine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in Japanese patients with overactive bladder. *BJU Int* 2007;100:579-87.
53. Nygaard IE, Kreder KJ. Pharmacologic therapy of lower urinary tract dysfunction. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2004; 47:83-92
54. Herzog AR. Diokno AC. Fulda NH Urinary incontinence medical and psychosocial aspects *Rei Gerontol Geriatr* 1989;9.74—1 19.
55. Wei TJ, DeLancey JO. Functional anatomy of the pelvic floor and lower urinary tract. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2004; 47:3-17

56. Shumaker SA, Wyman JF, Uebersax JS, et al. Health-related quality of life measures for women with urinary incontinence: the Incontinence Impact Questionnaire and the Urogenital Distress Inventory. *Qual Life Res.* 1994;3:291-306.
57. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. *Incontinence.* 2nd ed. Plymouth, UK; Health Publication Ltd; 2002.
58. DeLancey JOL. Stress urinary incontinence: Where are we now, where should we go? *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:311-319.
59. Hampel C, Wienhold D, Benken N, Eggersman C, Thuroff JW. Prevalence and natural history of female incontinence. *Eur Urol.* 1997;32(suppl 2): 3-12
60. Bai SW, Jeon MJ, Kim JY, Chung KA, Kim SK, Park KH. Relationship between stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2002;13(4):256-60;
61. Moller LA, Lose G, Jorgensen T. The prevalence and bothersomeness of lower urinary tract symptoms in women 40-60 years of age. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79: 298.
62. Samuelsson EC, Victor FT, Svardsudd KF. Five year incidence and remission rates of female urinary incontinence in a Swedish population less than 65 years old. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:568-574
63. Kuh D, Cardozo L, Hardy R. Urinary incontinence in middle aged women: childhood enuresis and other lifetime risk factors in British prospective cohorts. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53:453.
64. Raz S, Liffle NA, Juma S : *Female Urology.* Campbell's Urology (Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED, ed). Sixth edition. Philadelphia: Saunders Company. Vol.3, 2782-2828, 1992.
65. Romanzi LJ, Heritz DM, Blaivas JG ; Preliminary Assessment of the Incontinent Woman. Evaluation and Treatment of the Incontinent Female Patient, *The Urologic Clinics of North America* (Klutke CG, Raz SU ed). Philadelphia, Saunders Company. Volume 22, Number 3, 513-520, 1995.

## VIII. EKLER

<b>AŞIRI AKTİF MESANE Değerlendirme Formu (AAM V8)</b>						
<b>Aşağıdakiler sizi ne ölçüde rahatsız etmektedir ?</b>	<b>Hiç</b>	<b>Çok az</b>	<b>Biraz</b>	<b>Epey</b>	<b>Çok</b>	<b>Çok fazla</b>
1.Gündüz sık idrara çıkma	0	1	2	3	4	5
2.Rahatsız edici idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
3.Ani beklenmedik sıkışma hissi	0	1	2	3	4	5
4.Kazara idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
5.Gece idrara gitme	0	1	2	3	4	5
6.Gece idrar ihtiyacı ile uyanma	0	1	2	3	4	5
7.Kontrol edilemez idrar sıkışması	0	1	2	3	4	5
8.Sıkışma hissi ile idrar kaçırma	0	1	2	3	4	5
Cinsiyetiniz	Erkek 2	Toplam Puan > 7 = AAM				